

TESE DE DOUTORAMENTO

**UTILIDAD DEL TC DE PERFUSIÓN
EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE
LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA EN
PACIENTES CON HEMORRAGIA
SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA**

María Pilar Posada González

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2019



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

UTILIDAD DEL TAC DE PERFUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

Dña.María Pilar Posada González.....

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) *La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) *En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) *Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En ...Santiago de Compostela....., 26... de .Diciembre . de 2019..

Fdo.....



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

UTILIDAD DEL TAC DE PERFUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

D.Miguel Gelabert González

D.Ángel Jesús Prieto González

INFORMAN:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D/Dña. María Pilar Posada González bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.

En ..Santiago de Compostela., ... 26 de .Diciembre.... de 2019.

Dr. Miguel Gelabert
González.....

..Dr. Ángel Prieto
González



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a los Dres. Ángel Prieto y Miguel Gelabert, mis directores de tesis su ayuda en su elaboración. Sin su apoyo y colaboración no habría sido posible.

A los Dres. Pedro Cueto, Oscar Vila y especialmente al Dr. Carlos Rodríguez del servicio de Neuroradiología, por su ayuda en la revisión de las imágenes y en los aspectos técnicos relativos a las pruebas radiológicas.

A mis compañeros del servicio de Medicina Intensiva del Hospital Álvaro Cunqueiro, que han compartido conmigo este proyecto, y han trabajado a mi lado, haciéndolo posible.

A Cristina Martínez Reglero, de la Fundación Biomédica Galicia Sur, por su colaboración con la estadística y los aspectos formales de la tesis, así como por escucharme en los momentos de desánimo.

Al Dr. Modesto Martínez Pillado de la Unidad de Calidad del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra por leer el borrador y darme magníficos consejos.

A mis hijos y mi pareja, por su comprensión, su confianza en mí, y su apoyo.



ÍNDICE

Abreviaturas13
Resumen y palabras clave15
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN23
1.1 Epidemiología de la HSA23
1.2 Manifestaciones clínicas24
1.3 Diagnóstico26
1.4 Evolución y pronóstico26
1.5 Tratamiento del aneurisma27
1.6 Isquemia cerebral tardía (ICT)28
1.6.1 Causas de ICT28
1.6.2 Detección de la ICT30
1.6.3 Papel del TC de perfusión (TCP)33
1.6.4 Manejo de la ICT34
Capítulo 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS37
2.1 Objetivos principales37
2.2 Objetivos secundarios37
Capítulo 3: MATERIAL Y MÉTODOS39
3.1 Tipo de estudio39
3.2 Población de estudio39
3.2.1 Criterios de inclusión40
3.2.2 Criterios de exclusión40
3.3 Tamaño muestral40
3.4 Intervención41
3.5 Técnica de TC de perfusión43
3.6 Base de datos44
3.7 Criterios de diagnóstico46

3.7.1 Criterios de vasoespasmismo en el doppler transcraneal (DTC)46
3.7.2 Criterios de vasoespasmismo en el angioTC46
3.7.3 Criterios de hipoperfusión en el TCP46
3.7.4 Criterios de isquemia cerebral tardía (ICT)46
3.7 Análisis estadístico47
3.8 Aspectos éticos y legales48
3.8.1 Aprobación del comité de ética49
 Capítulo 4: RESULTADOS51
4.1 Selección de pacientes51
4.2 Datos demográficos y antecedentes52
4.3 Manifestaciones clínicas y complicaciones53
4.3.1 Complicaciones sistémicas53
4.3.2 Complicaciones neurológicas55
4.3.3 Duración del ingreso56
4.4 TC convencional57
4.5 Diagnóstico del aneurisma60
4.5.1 AngioTC60
4.5.2 Arteriografía digital de sustracción (DSA)61
4.6 Tratamiento del aneurisma62
4.7 Detección de ICT y terapia hiperdinámica67
4.7.1 Doppler Transcraneal67
4.7.2 TC de perfusión (TCP)68
4.7.3 Diagnóstico de ICT71
4.7.4 Terapia hiperdinámica72
4.7.5 Lesiones no atribuibles a ICT74
4.8 Mortalidad y evolución clínica75
 Capítulo 5: DISCUSIÓN81
5.1 Epidemiología81
5.2 Manifestaciones clínicas y diagnóstico de HSA82
5.2.1 Complicaciones sistémicas83
5.2.2 Complicaciones neurológicas84

5.2.2.1 Resangrado	85
5.2.2.2 Hidrocefalia	87
5.2.2.3 Hipertensión intracraneal	88
5.2.2.4 Otras complicaciones	90
5.2.2.4.1 Infección del SNC	90
5.2.2.4.2 Estatus no convulsivo	90
5.3 Diagnóstico del aneurisma	91
5.4 Prevención del resangrado	92
5.4.1 Cierre del aneurisma: tratamiento quirúrgico	
<i>versus</i> tratamiento endovascular	92
5.4.2 Uso de antifibrinolíticos	96
5.5. Diagnóstico de la ICT	97
5.5.1 Estudio de la perfusión cerebral en pacientes con HSA	97
5.5.1.1 Estudios radiológicos	97
5.5.1.2 Otros métodos para detectar hipoperfusión	100
5.5.2 Utilidad del TCP en el estudio del FSC	101
5.5.2.1 Papel del TCP en la detección de ICT	102
5.5.2.2 Papel del TCP para la predicción del	
desarrollo posterior de ICT	102
5.5.2.3 Correlación entre vasoespasmo	
y alteraciones de la perfusión	103
5.5.2.4 Correlación entre datos clínicos/ TC	
de ICT y alteraciones de la perfusión	104
5.5.3 Diagnóstico de ICT en nuestra serie	105
5.5.4 Utilidad del DTC para la detección del	
vasoespasmo y la ICT	108
5.6. Manejo de la ICT	110
5.6.1 Antagonistas del calcio	111
5.6.1.1 Nimodipino	111
5.6.1.2 Nicardipino	111
5.6.1.3 Magnesio	111
5.6.2 Terapia hiperdinámica	112
5.6.3 Tratamiento endovascular del vasoespasmo	113
5.6.4 Otros fármacos	115

5.6.4.1 Clazosentan115
5.6.4.2 Estatinas115
5.6.4.3 Albúmina116
5.6.4.4 Cilostazol116
5.6.4.5 Fasudil116
5.6.4.6 Milrinona116
5.6.4.7 Heparina116
5.6.4.8 Eritropoyetina117
5.6.4.9 Ácido eicosapentaenoico117
5.6.4.10 Metilprednisolona117
5.6.5 Otras estrategias117
5.7. Mortalidad y pronóstico118
5.7.1 Mortalidad118
5.7.2 Pronóstico neurológico119
5.7.3 Comparación entre casos y controles122
Capítulo 6: CONCLUSIONES125
Capítulo 7: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS127
ANEXOS165
Anexo I. Ítems recogidos en la base de datos165
Anexo II. Escalas para la valoración de la gravedad del sangrado inicial171
Escala de coma de Glasgow (GCS)171
Escala de Hunt y Hess (HH)172
Escala de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirujanos (WFNSS)172
Escala de Fisher172
APACHE II173
Anexo III. Escalas para la valoración de la evolución neurológica.174
Escala de pronóstico de Glasgow (GOS)174
Escala de Rankin modificada (mRankin)174
Anexo IV. Dictamen del Comité de Ética de la Investigación de Galicia175

ABREVIATURAS

α TNF: Factor de necrosis tumoral alfa
ACM: Arteria cerebral media
AngioTC: Angiografía por tomografía computarizada
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
apoE: Apolipoproteína E
ARM: Angiografía por resonancia
AUC: Área bajo la curva
BHE: Barrera hematoencefálica
BNP: Péptico natriurético cerebral
BRAT: Barrow Ruptured Aneurysm Trial
cEEG: Electroencefalograma continuo
CHUVI: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
cm/s: centímetro por segundo
cm: centímetro
CSD: Despolarización cortical propagada
cTnI: Troponina cardíaca I
ds: desviación estándar
DSA: Angiografía digital por sustracción
DTC: Doppler transcraneal
DVE: Drenaje ventricular externo
ev: endovenoso
EAP: Edema agudo de pulmón
ECD: Etil-cisteinato-dímero
ECG: Electrocardiograma
EEG: Electroencefalograma
FSC: Flujo sanguíneo cerebral
g: gramo
GCS: Escala de coma de Glasgow

GFAP: Proteína ácida fibrilar glial
h: hora
HH: Escala de Hunt y Hess
HMPAO: Hexametilpropilenamina oxima
HR: Hazard ratio
HSA: Hemorragia subaracnoidea
HTIC: Hipertensión intracraneal
IC 95%: Intervalo de confianza al 95%
ICT: Isquemia cerebral tardía
IL: Interleucina
ISAT: International subarachnoid aneurysm trial
LCR: Líquido cefalorraquídeo
mg: milígramo
microg/kg/min: microgramos por kilo y por minuto
min: minuto
mL: mililitro
mmHg: milímetros de mercurio
mRankin: Escala modificada de Rankin
mSv: Milisievert
NIS: Nationwide inpatient sample
NO: Óxido nítrico
OR: Odds rate
ORx: Índice de reactividad de la PtiO₂
PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PET: Tomografía por emisión de positrones
PIC: Presión intracraneal
PTiO₂: Presión tisular de oxígeno
qEEG: Electroencefalograma cuantitativo
RM: Resonancia magnética
ROC: Receiver operating characteristic
ROI: Region of interest
RR: Riesgo relativo
s: segundo
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto

SERGAS: Servicio Galego de Saúde

SNC: Sistema nervioso central

SPECT: Tomografía de emisión de fotón único

TA: Tensión arterial

TC: Tomografía computarizada

Tc-99m: Tecnecio- 99m

TCE: Traumatismo cráneo encefálico

TCP: TC de perfusión

TTM: Tiempo medio de tránsito

TTP: Time to peak

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

vs: versus

VSC: Volumen sanguíneo cerebral

WFNSS: Escala de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirujanos

Xe: Xenon

Xe-TC: TC con Xenon



RESUMEN

La isquemia cerebral tardía (ICT) es una complicación frecuente y con alta morbilidad de la hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática. Los mecanismos fisiopatogénicos exactos se desconocen, pero probablemente se originan en el momento del sangrado, y van más allá del fenómeno del vasoespasma. La tomografía computarizada de perfusión (TCP) puede ayudarnos a detectar esta complicación. El tratamiento de la ICT sigue siendo debatido.

Objetivos principales: Valorar la utilidad del TCP para la detección de la ICT y su influencia en el pronóstico de nuestros pacientes, tras su inclusión en un protocolo de actuación clínica.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo, con grupo control histórico. Se incluyen los pacientes ingresados con el diagnóstico de HSA aneurismática durante el periodo de casos (entre el 1 de abril de 2014 y el 30 de junio de 2016), tras la puesta en marcha del un protocolo de actuación clínica que incluye la realización de TCP y el inicio de terapia hiperdinámica según sus resultados. Se comparó con un grupo de control histórico, recogido entre el 1 de abril de 2011 y el 30 de junio de 2013. Se evalúa la capacidad del TCP para detectar ICT y se compara con los datos obtenidos mediante diferentes técnicas que diagnostican vasoespasma (doppler transcraneal, angiografía). Se compara la realización de terapia hiperdinámica entre los grupos de casos y control. Se compara la incidencia de ICT en ambos grupos y la evolución neurológica. También se evalúan otros factores que pueden influir en el pronóstico de estos pacientes, como la aparición de diversas complicaciones sistémicas y neurológicas, y el modo de tratamiento del aneurisma y sus complicaciones.

Resultados: La hipoperfusión en el TCP detectó la ICT con una sensibilidad 55,3% (IC 95% 40,0-70,6); especificidad 89,7% (IC 95% 78,9-100); valor predictivo positivo (VPP) 86,7% (IC 95% 72,8-100) y valor predictivo negativo (VPN) 62,5% (IC 95% 48,9- 6,1), siendo más específica y con mejor VPP y VPN que cualquiera de las pruebas utilizadas para el diagnóstico de vasoespasma. No encontramos diferencias en la incidencia de ICT entre casos y controles, sin embargo, los casos fueron sometidos a terapia hipertensiva con mayor frecuencia que los controles ($p=0,001$). Finalmente, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia, ni en el pronóstico neurológico entre casos y controles. Factores que se relacionaron con peor pronóstico fueron la edad, el estado clínico al ingreso, la aparición de resangrado, el desarrollo de ICT y el tratamiento quirúrgico del aneurisma frente al endovascular. La situación clínica al ingreso fue el único factor que se relacionó con la supervivencia. Aquellos pacientes en los que no se pudo tratar el aneurisma fueron los que peor pronóstico tuvieron.

Conclusiones: El TCP nos permite una mejor detección de los pacientes con ICT. Su uso se acompañó de una mayor utilización de la terapia hiperdinámica, pero no encontramos diferencias en el pronóstico de nuestros pacientes.

Palabras clave: hemorragia subaracnoidea aneurismática, isquemia cerebral tardía, TC de perfusión, vasoespasma, terapia hiperdinámica



RESUMO

A isquemia cerebral tardía (ICT) é unha complicación frecuente é con alta morbilidade da hemorraxia subaracnoidea aneurismática (HSA). Non se coñecen os mecanismos fisiopatolóxicos exactos, pero probablemente se orixinen no momento do sangrado e van máis alá do fenómeno do vasospasmo. A tomografía computarizada de perfusión (TCP) pódenos axudar a detectar esta complicación. O tratamento da ICT continua a ser debatido.

Obxectivos principais: Valorar a utilidade da TCP para a detección da ICT e a súa influencia no prognóstico dos nosos pacientes, despois da súa inclusión nun protocolo clínico.

Material e métodos: Estudo observacional prospectivo, con grupo de control histórico. O recrutamento comenza despois da implementación dun protocolo de acción clínica que inclúe a realización de TCP, e o inicio da terapia hiperdinámica segundo os seus resultados. No grupo de casos inclúense os pacientes ingresados co diagnóstico de HSA aneurismática entre o 1 de abril de 2014 e o 30 de xuño de 2016. O grupo de control histórico recóllese entre o 1 de abril de 2011 e o 30 de xuño de 2013. Avaliase a capacidade do TCP para detectar a ICT e compárase con datos obtidos por diferentes técnicas que diagnostican o vasospasmo (doppler transcranial, angiografía). Compárase a realización da terapia hiperdinámica e a incidencia da ICT entre casos e controles. Tamén estudiamos a evolución neurolóxica en ámbolos dous grupos. Avalíanse outros factores que poden influír no prognóstico destes pacientes, como a aparición de diversas complicacións sistémicas e neurolóxicas, e o xeito de peche do aneurisma e as súas complicacións.

Resultados: A hipoperfusión no TCP detectou a ICT cunha sensibilidade do 55,3% (IC 95% 40,0- 70,6) ; especificidade 89,7% (IC 95% 78,9- 100) ; valor predictivo positivo (VPP) 86,7 % (IC 95% 72,8- 100) e valor predictivo negativo (VPN) 62,5 % (IC 95% 48,9- 6,1) , sendo máis específico e cun mellor VPP e VPN que calquera das probas utilizadas para o diagnóstico do vasospasmo. Non atopamos diferenzas na incidencia da ICT entre casos e controles, sen embargo, os casos foron sometidos a terapia hipertensiva con máis frecuencia que os controles ($p = 0,001$). Finalmente, non atopamos diferenzas significativas na supervivencia nin no prognóstico neurolóxico entre casos e controles. Os factores relacionados cun peor prognóstico foron a idade, o estado clínico ao ingreso, a aparición de resangrado, a presenza de ICT e o tratamento cirúrxico do aneurisma fronte ao endovascular. A situación clínica no ingreso foi o único factor relacionado coa supervivencia. Aqueles pacientes nos que non se puido tratar o aneurisma foron os que tiveron peor prognóstico.

Conclusións: A TCP permítenos detectar mellor os pacientes con ICT. O seu uso estivo acompañado dunha maior utilización da terapia hiperdinámica, pero non atopamos diferenzas no prognóstico dos nosos pacientes.

Palabras chave: hemorraxia subaracnoidea aneurismática, isquemia cerebral tardía, TC de perfusión, vasospasmo, terapia hiperdinámica.



ABSTRACT

Delayed cerebral ischemia (DCI) is a frequent complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) and it's associated with high morbidity. The exact physiopathogenic mechanisms are unknown, but they probably originate at the time of bleeding, and go beyond the phenomenon of vasospasm. Perfusion computed tomography (PCT) can help us to detect this complication. The treatment of DCI continues to be discussed.

Objective: Evaluate the value of PCT for the detection of DCI and its influence on the prognosis of our patients, after its inclusion in a clinical performance protocol.

Material and methods: Prospective observational study, with historical control group. We began recruitment after the implementation of a clinical action protocol that includes the completion of a PCT, and the beginning of hyperdynamic therapy according to its results. The case study phase included patients admitted with the diagnosis of aneurysmal SAH between April 1, 2014 and June 30, 2016. The historical control group was collected between April 1, 2011 and June 30, 2013. We evaluated the usefulness of PCT to detect DCI. We compared the results with data obtained by different techniques that diagnose vasospasm (transcranial doppler, angiography). We looked into the realization of hyperdynamic therapy in the study and control groups and the incidence of DCI in both groups. We analysed neurological outcome in the groups. We also evaluate other factors that can influence the prognosis of these patients, such as the appearance of different systemic and neurological complications, and aneurysm treatment and its complications.

Results: The hypoperfusion in PCT detected the DCI with a sensitivity of 55.3% (95% CI 40.0- 70.6) ; specificity 89.7% (95% CI 78.9- 100) ; positive predictive value (PPV) 86.7% (95% CI 72.8- 100) and negative predictive value (NPV) 62.5 % (95% CI 48.9- 6.1). It was more specific and with better PPV and NPV than any of the tests used for the diagnosis of vasospasm. We found no differences in the incidence of DCI between cases and controls, however cases were subjected to hypertensive therapy more often than controls ($p = 0.001$). Finally, we found no significant differences in survival, nor in the neurological outcome between cases and controls. Factors that were related to a worse prognosis were age, clinical status at admission, rebleeding, the development of DCI and surgical versus endovascular aneurysm treatment. Clinical status at admission was the only factor that was related to survival. Those patients with non-treatable aneurysms had the worst prognosis.

Conclusions: PCT allows us a better detection of patients with DCI. Its use was accompanied by more indication of hyperdynamic therapy, but we found no differences in the prognosis of our patients.

Keywords: aneurysmal subarachnoid hemorrhage, delayed cerebral ischemia, perfusion CT, vasospasm, hyperdynamic therapy.



1 INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es el sangrado en el espacio subaracnoideo que rodea el cerebro y la médula espinal, que normalmente está ocupado por líquido cefalorraquídeo (LCR). La HSA espontánea supone el 5% de todos los accidentes cerebrovasculares (van Gijn, Kerr, y Rinkel, 2007).

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HSA

La incidencia de la HSA varía según la localización geográfica y según las series, con un promedio de 9,1 episodios/100000 habitantes/año. Las tasas más bajas se han descrito en China (2,0 por 100000 habitantes/año), y en América Central y en Sudamérica (4,2 por 100000 habitantes/año), mientras que en Japón o Finlandia se recogen hasta más de 20 episodios por 100000 habitantes/año (de Rooij, Linn, van der Plas, Algra, y Rinkel, 2007; T. Ingall, Asplund, Mähönen, y Bonita, 2000).

En España se refiere una incidencia entre 5,8 y 7 por 100000 habitantes/año (Munoz-Sanchez et al., 2003; Sevillano, Nombela, y Duarte, 1999).

La HSA aparece con frecuencia en pacientes jóvenes y conlleva alta mortalidad y morbilidad. Aproximadamente el 25% de los pacientes fallecen antes de conseguir asistencia médica, otros lo hacen en las primeras semanas tras el ingreso (Roos et al., 2000; van Gijn et al., 2007).

En el estudio WHO-MONICA, se señala una mortalidad global por HSA a los 28 días del 42%, con diferencias claras en relación con la edad, pero con escasas diferencias en relación al género. Las tasas de mortalidad fueron mayores en los países de Europa del Este frente a Europa Occidental (T. Ingall et al., 2000).

En el Registro Barcelona, de los pacientes ingresados con HSA, un 24% murieron durante el ingreso, el 34,5% en las primeras 24 horas (Arboix y Martí-Vilalta, 2000). Tasas similares (26.2%) se han recogido en un reciente estudio aragonés que evalúa la evolución de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular aguda en un periodo entre 1998-2010 (Giménez-Muñoz, Arab, Abad Díez, Campello Morera, y Pérez Trulléna, 2016).

Un tercio de los que sobreviven necesitan cuidados toda su vida (Hop, Rinkel, Algra, y van Gijn, 1997) y hasta un 46% tienen alteraciones cognitivas residuales que afectan a su estatus funcional y a su calidad de vida (Mayer et al., 2002).

Entre el 58% y el 85% de los episodios de HSA no traumática son producidos por la ruptura de un aneurisma (Locksley, 1966; van Gijn et al., 2007). Al menos un 10% es causado por sangrado venoso (hemorragia perimesencefálica). El resto se debe a malformaciones arteriovenosas, otras lesiones vasculares, tumores y otros.

Un aneurisma es una zona de la pared arterial adelgazada y dilatada. A nivel histopatológico, se caracteriza por la desaparición de la lámina elástica interna, el adelgazamiento de la túnica media y la remodelación y degradación de las proteínas de la

matriz extracelular en la zona de la lesión (Penn, Witte, Komotar, y Sander Connolly, 2014). Aunque el mecanismo exacto por el que se desarrollan los aneurismas no se conoce, podría estar en relación con alteraciones en el remodelado vascular y con cascadas inflamatorias que pueden ser iniciadas por diferentes estímulos. El tabaquismo, la hipertensión, el consumo de cocaína, el alcoholismo, y factores genéticos (raza, edad, historia familiar, género), predisponen al desarrollo de aneurismas (Caranci, Briganti, Cirillo, Leonardi, y Muto, 2013; Penn et al., 2014).

Los aneurismas intracraneales se localizan en las grandes arterias del polígono de Willis y en sus ramas. En estudios postmortem, se han demostrado aneurismas incidentales en el 3,7% de las autopsias, y en estudios angiográficos, hasta en el 6% de los casos. La prevalencia de aneurismas aumenta con la edad y en relación con factores de riesgo específicos, como la enfermedad renal poliquística (RR 4,4), la predisposición familiar (RR 4,0) o la aterosclerosis (RR 2,3). Sólo el 8% de los aneurismas hallados tienen un tamaño >10mm (G. J. Rinkel, Djibuti, Algra, y van Gijn, 1998). Aproximadamente el 90% de las lesiones se encuentran en la circulación cerebral anterior. Los aneurismas son múltiples en un 25% de los casos. El tabaquismo puede ser un factor de riesgo para la aparición de aneurismas múltiples (Juvela, 2000b).

El riesgo de ruptura de un aneurisma se asocia principalmente con el tamaño y la localización (Wiebers et al., 2003). En una serie de 4060 pacientes, se encontró una tasa de ruptura acumulada en un periodo de seguimiento de 5 años, de 0% en aneurismas menores de 7 mm en territorio anterior (cerebral anterior, comunicante anterior, cerebral media y carótida), de 2.6% para los de 7-12 mm, 14,5% para los de 13-24 mm y 40% si eran mayores de 25 mm. Estas cifras aumentaban a 2.5%, 14.5%, 18.4% y 50%, para los mismos tamaños si el aneurisma estaba localizado en el territorio posterior (eje vértebro-basilar y comunicante posterior) (Wiebers et al., 2003). Otros factores que se han relacionado con mayor riesgo de ruptura, han sido el género femenino, la presencia de síntomas atribuibles al aneurisma, el tabaquismo y la hipertensión (Backes, Rinkel, Laban, Algra, y Vergouwen, 2016; Juvela, Poussa, Lehto, y Porras, 2013; G. J. Rinkel et al., 1998).

1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente de la HSA es la cefalea, de inicio brusco y no pulsátil, que es definida por algunos pacientes como la peor de su vida. Puede acompañarse de náuseas, vómitos y rigidez de nuca. Entre un 7-10% de los pacientes debutan con convulsiones, lo que se ha asociado con mayor mortalidad hospitalaria y peor pronóstico a las seis semanas (Butzkueven et al., 2000; Rush, Wiskar, Fruhstorfer, y Hertz, 2016).

Algunos pacientes desarrollan síncope que se recupera rápidamente, mientras que hasta dos tercios presentan al ingreso deterioro de consciencia, que se puede manifestar por somnolencia, confusión, agitación, obnubilación hasta coma profundo. La aparición de signos de focalidad neurológica puede deberse a compresión de pares craneales por el aneurisma, al desarrollo de hematoma intraparenquimatoso o bien a isquemia focal por vasoconstricción aguda inmediatamente tras la ruptura (van Gijn et al., 2007).

En algunos casos, la HSA es precedida días o semanas, por una cefalea de menor entidad y que se resuelve sola (hemorragia centinela), lo que se ha asociado con peor pronóstico y mayor incidencia de resangrado precoz (Beck et al., 2006). En la literatura se recoge una incidencia muy variable según las series, pero algunos autores refieren que puede estar en

torno al 25% (H. Joswig, Fournier, Hildebrandt, y Stienen, 2015; Polmear, 2003). La detección de la hemorragia centinela permitiría identificar a los pacientes con aneurisma antes de presentar un sangrado más grave (de Falco, 2004)

Entre el 16-24% de los pacientes con HSA aneurismática presentan hemorragias intraoculares que pueden extenderse al vítreo (síndrome de Terson). El síndrome de Terson es más frecuente en pacientes con una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) menor de 7 al ingreso, con mayor cantidad de sangre en la tomografía computarizada (TC) y con elevación de presión intracraneal (PIC). La probabilidad de aparición en pacientes con buen nivel de consciencia y que no se quejan de alteraciones visuales es muy baja (Czorlich et al., 2016; Holger Joswig et al., 2016).

El cuadro neurológico puede acompañarse de manifestaciones sistémicas que hasta en el 40% de los casos pueden ser severas, e incluso ser causa de mortalidad durante la evolución de la enfermedad y peor pronóstico funcional (Solenski et al., 1995; Stevens y Nyquist, 2007; Wartenberg et al., 2006).

Las complicaciones cardíacas y pulmonares son muy frecuentes. Un 30% de los pacientes presentan elevación de troponina-I (cTnI) al ingreso, lo que se asocia con mayor riesgo de ICT, peor pronóstico neurológico y mayor mortalidad (Ramappa et al., 2008; Tung et al., 2004; Zhang, Wang, y Qi, 2015). También son frecuentes las alteraciones de la contractilidad global y segmentaria, cambios en el electrocardiograma (ECG) que pueden simular infarto y arritmias. Estas alteraciones se han relacionado con estimulación simpática y liberación de catecolaminas, pudiendo aparecer miocardiopatía de Takotsubo, con shock cardiogénico y edema de pulmón asociado (Abd et al., 2014; N. Bruder, Rabinstein, y Participants Int, 2011). Hasta un 3% de los pacientes pueden presentar parada cardiorespiratoria en el seno de la HSA (Toussaint et al., 2005). Hiper e hipotensión, son también frecuentes manifestaciones de esta enfermedad (Wartenberg y Mayer, 2006).

En los pacientes con graves insultos neurológicos puede aparecer edema pulmonar, en relación con una descarga masiva de catecolaminas. Dicho edema puede estar asociado o no a daño miocárdico (Macmillan, Grant, y Andrews, 2002). Hasta el 23% de los pacientes que llegan al hospital con HSA pueden presentar edema, siendo severo en el 6% de los casos (Solenski et al., 1995). El daño pulmonar agudo se asocia con aumento de la mortalidad y de la estancia en la unidad cuidados intensivos (UCI) de estos pacientes (Kahn et al., 2006). Otras causas de insuficiencia respiratoria en el seno de la HSA son aspiración, neumonía, sepsis y tromboembolismo pulmonar (Friedman et al., 2003; Naidech et al., 2009).

La hiperglucemia aparece sobre todo en pacientes con mala situación clínica al ingreso y con historia de diabetes previa, se acompaña de mayor número de complicaciones durante el ingreso, mayor estancia en UCI, mayor mortalidad y peor pronóstico neurológico (Frontera, Fernandez, et al., 2006).

La presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con fiebre, taquicardia, taquipnea y leucocitosis, sin infección, se relaciona también con la mala situación clínica al ingreso, la cantidad de sangre en el TC craneal y la hiperglucemia al ingreso. Su aparición se acompaña de mayor riesgo de complicaciones intracraneales, como vasoespismo e hidrocefalia normotensiva, y sistémicas (Yoshimoto, Tanaka, y Hoya, 2001).

En un 28% de los pacientes se desarrollan alteraciones hidroelectrolíticas como hipo e hipernatremia, hipo e hiperpotasemia, y hasta un 7% desarrollan diabetes insípida (Solenski et

al., 1995). La hiponatremia ha sido atribuida a secreción inadecuada de hormona antidiurética o a síndrome pierde sal cerebral (Yee, Burns, y Wijdicks, 2010).

Son frecuentes también las complicaciones infecciosas que constituyen un factor independiente de mal pronóstico (Frontera et al., 2008)

1.3 DIAGNÓSTICO

El TC craneal es la prueba de elección para la detección de HSA. Es muy sensible en los primeros tres días tras el sangrado, aproximándose al 100% en las primeras 6 horas (Backes, Rinkel, Kemperman, Linn, y Vergouwten, 2012), pero, a partir ese momento, se va reduciendo su sensibilidad (Backes et al., 2012; Connolly et al., 2012; Perry et al., 2011; Steiner et al., 2013).

La resonancia magnética (RM), en especial las secuencias Flair y eco-gradienteT2, tiene una sensibilidad comparable al TC en la primera fase del sangrado, siendo claramente superior cuando han transcurrido más de dos semanas del sangrado. Dado que, en la fase aguda no presenta ventajas respecto al TC, y, por el contrario, es menos accesible, su realización requiere más tiempo y mayor colaboración del paciente, no se recomienda como prueba inicial, salvo que el TC esté contraindicado (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013; Vivancos et al., 2014).

En los pacientes con alta sospecha clínica y estudio de TC negativo, se recomienda la realización de punción lumbar (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013). Su utilidad en las primeras 6-12 horas está discutida porque puede ser necesario este tiempo para que la hemorragia difunda por el espacio subaracnoideo. Algunos autores, sugieren que no es necesario hacer esta prueba en pacientes con clínica típica, a los que se les ha realizado TC craneal en las seis primeras horas tras el sangrado, y éste resulta negativo, ya que consideran que en este caso la sensibilidad del TC es del 100% (Mark, Kene, Udaltsova, Vinson, y Ballard, 2015; Perry et al., 2011). En cualquier caso, se debe seguir un algoritmo clínico claro para decidir a qué pacientes realizar punción lumbar, ya que esta prueba tiene muy bajo rendimiento si se hace a todos los pacientes que acuden a urgencias con cefalea brusca y TC negativo (Sayer et al., 2015). Se recomienda la detección de bilirrubina y de oxihemoglobina en el LCR, mediante espectrofotometría, mejor que la xantocromía, que es un método de escasa fiabilidad (Cruickshank et al., 2008).

Las pruebas de diagnóstico vascular son esenciales para la detección del aneurisma y para descartar otras causas de sangrado como malformaciones arteriovenosas, fístulas, trombosis venosa, etc. Aunque el *gold standard* es la angiografía digital por sustracción (DSA), en las últimas guías ya se recomienda la angiografía por TC (angioTC) o la angioresonancia (ARM) como herramientas iniciales, y reservar la DSA para los casos en que el TC no sea concluyente o para el tratamiento del aneurisma mediante procedimiento endovascular (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013; Vivancos et al., 2014)

1.4 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En los pacientes con HSA, el mal pronóstico se relaciona con el sangrado inicial y el resangrado mientras que la isquemia cerebral es la complicación más frecuente. Puede aparecer en cerca del 30% de los casos (Roos et al., 2000).

El riesgo de resangrado es máximo en las primeras 24 horas, sucediendo hasta en un 15% de los pacientes durante las primeras horas tras el episodio inicial, con frecuencia antes de que hayan acudido al hospital o se haya podido acceder al tratamiento (Ohkuma, Tsurutani, y Suzuki, 2001). En pacientes con aneurismas rotos que no se tratan y que se recuperan del primer episodio, la tasa acumulada de resangrado a los 6 meses es del 50%. A partir de ese momento, desciende a un 3% anual en los siguientes 10 años (Starke, Connolly, y Participants Int Multi, 2011).

Otra de las complicaciones que puede aparecer es la hidrocefalia. Aunque el aumento de tamaño ventricular es muy frecuente en la fase aguda de la HSA, afectando al 20-30% de los pacientes, casi la mitad pueden permanecer asintomáticos y el tamaño ventricular se recupera por si solo (van Gijn, Hijdra, Wijdicks, Vermeulen, y van Crevel, 1985; Vassilouthis y Richardson, 1979). La hidrocefalia se acompaña de mayor mortalidad y desarrollo de otras complicaciones como infartos cerebrales, y peor evolución neurológica. Habitualmente se desarrolla en las primeras 48-72 horas tras el sangrado. Puede provocar cefalea, náuseas, vómitos y deterioro progresivo del nivel de consciencia. La aparición de hidrocefalia subaguda entre los 3 a 7 días tras el sangrado es mucho menos frecuente (2-3%) (Germanwala, Huang, y Tamargo, 2010; Vale, Bradley, y Fisher, 1997).

Aproximadamente un 20% de los pacientes presentan hidrocefalia crónica con necesidad de colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal. Diversos factores se han relacionado con la necesidad de derivación ventrículo-peritoneal como: la puntuación en escala de coma de Glasgow de 8-14 puntos, la mayor puntuación en la escala de Hunt y Hess al ingreso, la presencia de sangrado intraventricular, la hidrocefalia aguda al ingreso, el sangrado por aneurismas del territorio posterior, el resangrado, la edad mayor de 65 años, el tratamiento del aneurisma mediante embolización con coils (Dorai, Hynan, Kopitnik, y Samson, 2003; O'Kelly, Kulkarni, Austin, Urbach, y Wallace, 2009; Vale et al., 1997; Wilson et al., 2017; Woernle et al., 2013).

Aunque en estudios clásicos se recogía una mortalidad en los pacientes con HSA en torno al 50%, en series más recientes se dan cifras entre el 25-40%, con tendencia a continuar disminuyendo la mortalidad en los últimos años (Sandvei et al., 2011; Stegmayr, Eriksson, y Asplund, 2004; Udy, Schweikert, et al., 2017).

1.5 TRATAMIENTO DEL ANEURISMA

El cierre del aneurisma culpable del sangrado es la medida fundamental para evitar el resangrado. Debe realizarse lo antes posible, dentro de las primeras 48-72 horas del inicio del episodio.

Respecto a la modalidad del tratamiento (cierre quirúrgico mediante clips o tratamiento endovascular con coils), en las últimas guías se recomienda la valoración de cada caso en un comité multidisciplinar, siendo preferible el tratamiento endovascular sobre el quirúrgico, cuando ambos sean igualmente eficaces a priori. Factores que favorecen el tratamiento quirúrgico son la edad menor de 40 años, la localización del aneurisma en la arteria cerebral media o en la pericallosa, la presencia de hematoma intraparenquimatoso con efecto masa, el origen del sangrado en un aneurisma con anatomía poco favorable para la embolización (cuello ancho, salida de ramas arteriales del propio aneurisma, etc.). El tratamiento endovascular es más recomendable en pacientes mayores de 70 años, aneurismas localizados

en territorio posterior, de pequeño tamaño o con cuello estrecho (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013).

Estas recomendaciones se basan fundamentalmente en un gran estudio multicéntrico (A. Molyneux, Kerr, Stratton, Sandercock, Clarke, Shrimpton, Holman, y Group, 2002) en el que se compararon ambas modalidades de tratamiento, obteniéndose mejores resultados en la mortalidad y morbilidad con el procedimiento endovascular, lo que se atribuyó a menores complicaciones técnicas. Sin embargo, el grupo tratado con coils presentó mayores tasas de resangrado y oclusión incompleta, siendo necesario realizar un nuevo tratamiento con el paso del tiempo hasta en un 17,4% de los casos, frente al 3.8 % de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (A. J. Molyneux, Kerr, Yu, Clarke, Sneade, Yarnold, Sandercock, y Group, 2005; A. J. Molyneux et al., 2009).

1.6 ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA (ICT)

La isquemia cerebral es la causa más frecuente y grave de daño cerebral secundario en estos pacientes. Clásicamente se hablaba de vasoespasmo como causa de dicha isquemia. Sin embargo, en diversos estudios se ha comprobado la presencia de datos radiológicos de vasoespasmo que no se acompañan de datos clínicos de isquemia y al contrario, aparición de manifestaciones neurológicas de isquemia, que no se acompañan de vasoespasmo radiológico.

Se han utilizado diferentes términos para nombrar el déficit neurológico que aparece tras la hemorragia subaracnoidea, que, en muchos casos, pero no siempre, se correlaciona con la presencia de vasoespasmo radiológico. Con el fin de no generar confusión, en adelante adoptaremos los términos y definiciones consensuados por un grupo internacional de expertos en el año 2010 (Vergouwen et al., 2010). Así, hablaremos de deterioro clínico producido por isquemia cerebral tardía (ICT), cuando aparezca un deterioro neurológico focal o un descenso de al menos dos puntos en la GCS, con una duración de al menos una hora, que no aparece inmediatamente tras el cierre del aneurisma y no puede ser atribuido a otras causas (hidrocefalia, alteraciones metabólicas, resangrado...).

El infarto cerebral producido por ICT, es aquel que aparece en el TC o la RM dentro de las seis semanas tras la hemorragia o en la última prueba de imagen hecha antes de la muerte o probada en autopsia y no presente en el TC o RM de control realizados 24-48 horas tras la oclusión del aneurisma. Las imágenes de hipodensidad en relación con colocación de drenajes ventriculares externos o tras hematomas intraparenquimatosos, no deben ser consideradas infartos por ICT. Tampoco las lesiones secundarias a complicaciones por el tratamiento del aneurisma.

Así mismo, los autores recomiendan restringir el uso del término “vasoespasmo” a la aparición de estrechamiento arterial presente en pruebas radiológicas como angioTC, ARM o DSA (Vergouwen et al., 2010).

1.6.1 Causas de ICT

Todavía no se conoce el mecanismo exacto por el que se produce la ICT, aunque diversos datos clínicos y experimentales sugieren que es más complicado de lo que previamente se pensaba y que está relacionado con fenómenos que se inician en el momento del sangrado (Geraghty y Testai, 2017; Sehba, Hou, Pluta, y Zhang, 2012). Se sabe que existen

determinados factores genéticos que predisponen al desarrollo de vasoespasmo e ICT, mientras que otros protegen frente a dichas complicaciones (Sehba et al., 2012).

En el momento de la hemorragia, se produce una elevación brusca de la presión intracraneal, con una caída de la presión de perfusión cerebral y del flujo sanguíneo cerebral, lo que lleva a un daño isquémico inicial que se denomina isquemia global transitoria. Este fenómeno se puede manifestar como pérdida de consciencia en el momento del ictus (B. Foreman, 2016).

Dentro del parénquima cerebral, se producen alteraciones a nivel de arteriolas y capilares que incluyen alteración de la autorregulación cerebral, inversión del acoplamiento neurovascular y disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) (Geraghty y Testai, 2017). La aparición de alteraciones de la autorregulación en los primeros días tras la hemorragia se ha asociado con mayor riesgo de ICT y con mal pronóstico (Budohoski et al., 2012; Fontana et al., 2015).

En circunstancias normales, se produce vasodilatación arteriolar en las zonas de mayor actividad neuronal (acoplamiento neurovascular). En estudios experimentales se ha visto que tras la hemorragia se produce una inversión de dicho acoplamiento, apareciendo vasoconstricción transitoria o sostenida. Dicho fenómeno puede deberse a una alteración en función y estructura de los astrocitos tras la HSA, y a un aumento del potasio perivascular (Balbi, Koide, Wellman, y Plesnila, 2017; Koide, Bonev, Nelson, y Wellman, 2013).

Otros fenómenos que pueden causar vasoconstricción arteriolar en el seno de la HSA, están en relación con alteraciones en la vía del óxido nítrico (NO), estrés oxidativo, aparición de moléculas de adhesión celular e inflamación (Sehba et al., 2012).

El NO actúa regulando el flujo sanguíneo cerebral bajo diversas circunstancias, incluyendo fluctuaciones de la presión arterial, la hipoxia o la hipercapnia (Garry, Ezra, Rowland, Westbrook, y Pattinson, 2015). En el seno de la HSA, se han visto alteraciones en el metabolismo del NO, relacionadas con el depósito de hemoglobina y la aparición aniones superóxido. La depleción del NO favorece la vasoconstricción y la aparición de microtrombosis (Sabri et al., 2012; Sehba, Schwartz, Chereshevnev, y Bederson, 2000).

La aparición de mediadores inflamatorios puede provocar daño directo en la microvasculatura y en la BHE. En el momento inicial de la HSA se produce lesión de las células endoteliales, produciéndose fragmentación de la lámina basal y exposición de antígenos endoteliales que promueven la adhesión de neutrófilos. Las células endoteliales dañadas llegan a desprenderse de la lámina basal lo que hace que quede expuesta la matriz de la lámina basal directamente a las células sanguíneas, facilitando la adhesión plaquetaria. Así se forman agregados de neutrófilos y plaquetas. Además, la acción de collagenasas como las metaloproteasas de matriz, destruyendo el colágeno de la membrana basal, provoca la aparición de minúsculos orificios en la misma. Así mismo, se producen alteraciones en los astrocitos, con inflamación de los pies perivasculares. La disrupción de la BHE favorece la aparición de edema cerebral y daño neuronal (Sehba y Friedrich, 2013; Tso y Macdonald, 2013).

Existen múltiples estudios que demuestran que en los primeros días tras la HSA se activa la cascada de la coagulación (Vergouwen, Vermeulen, Coert, Stroes, y Roos, 2008) y que pueden aparecer microtrombos, que se relacionan con la aparición posterior de ICT. La activación plaquetaria y la inflamación que ocurren inmediatamente tras la hemorragia, se asocian con mayor daño cerebral precoz, ICT y peor pronóstico funcional a los tres meses

(Frontera et al., 2017). Así mismo, se ha visto una elevación de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), lo que se traduciría en una disminución de la actividad del plasminógeno, que es el responsable de la fibrinólisis (Vergouwen et al., 2008).

Aunque se han realizado múltiples estudios clínicos para relacionar diversos parámetros de la hemostasia y la fibrinólisis con la aparición de ICT, en una reciente revisión sistemática, se concluye que ninguno de ellos puede ser considerado como un marcador de riesgo de esta complicación (Boluijt, Meijers, Rinkel, y Vergouwen, 2015).

La activación de la cascada inflamatoria también está involucrada en el desarrollo de ICT. En los primeros días tras la HSA, se produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con fiebre, leucocitosis, taquicardia, taquipnea hasta en 85% de los pacientes. Se ha visto que la magnitud de dicha respuesta se relaciona con el desarrollo de ICT y se asocia con peor pronóstico (Dhar y Diringer, 2008). La liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (α TNF), estimula la producción de P-selectina que actúa facilitando la adhesión de los leucocitos al endotelio. Otras como la Interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-8, se han asociado con vasoespasmo. Además, las citoquinas llevan indirectamente a ICT, porque inducen la coagulación e inhiben las vías de anticoagulación (Vergouwen et al., 2008). El factor de activación plaquetaria, además de producir activación de las plaquetas, acelera la migración transendotelial de los leucocitos, formándose micro lesiones en el endotelio. Así mismo, los neutrófilos pueden producir radicales libres que pueden dañar el endotelio y reducir el NO cerebral (Sehba y Friedrich, 2013).

La despolarización cortical propagada, en inglés “cortical spreading depolarization” (CSD) es una onda de despolarización neuronal masiva que provoca un influjo neto de cationes y agua. Este tipo de despolarizaciones puede aparecer en respuesta a diversos tipos de agresiones, incluyendo daño mecánico, estimulación eléctrica vigorosa, alteraciones de la osmolaridad, agentes químicos como el potasio, neurotransmisores como el glutamato y la acetilcolina, inhibidores de los canales de sodio, estatus epiléptico, hipoxia, hipoglucemia e isquemia (Dreier, 2011). En pacientes con HSA se ha demostrado la aparición de CSD y su asociación con alteración en la respuesta hemodinámica, provocando tanto hiperemia como hipoperfusión. La aparición de brotes de CSD se relacionó con hipoperfusión mantenida (Dreier et al., 2009). En el seno de la HSA, factores como el vasoespasmo que reduciría el flujo sanguíneo cerebral, la disfunción microcirculatoria, la aparición de microémbolos y productos derivados de la hemólisis, podrían desencadenar la aparición de estos brotes de CSD, que secundariamente serían causa de mayor hipoperfusión, llevando finalmente a la aparición de infarto (Leng, Fink, y Iadecola, 2011).

Se ha encontrado correlación entre la presencia de vasoespasmo asintomático en la angiografía al ingreso y la aparición posterior de manifestaciones clínicas de ICT o desarrollo de infarto (Aldakkan, Mansouri, Jaja, Alotaibi, y Macdonald, 2017; Jabbarli, Reinhard, et al., 2016).

1.6.2 Detección de la ICT

El diagnóstico precoz de la ICT es muy importante, ya que las medidas terapéuticas serán más eficaces cuanto antes se instauren, pero no están exentas de efectos secundarios, por lo que solo deben utilizarse cuando existen datos de isquemia y no de modo preventivo. Dicho diagnóstico puede ser difícil, ya que los pacientes no siempre presentan datos clínicos o radiológicos concluyentes (Greenberg et al., 2011). Hasta hace unos años, el objetivo era el

diagnóstico de vasoespasmo, pero el vasoespasmo no siempre provoca la aparición de ICT y se ha visto que su tratamiento no se acompaña de mejoría del pronóstico (Sehba, Pluta, y Zhang, 2011).

El diagnóstico clínico de la isquemia cerebral tardía, se hace por exclusión, descartando otras causas que produzcan el deterioro neurológico (Vergouwen et al., 2010). Puede ser difícil, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables, incluyendo deterioro de consciencia de diversa profundidad y o aparición de déficits neurológicos focales. Por otro lado, esas mismas manifestaciones pueden deberse a otras complicaciones frecuentes en estos pacientes, como edema cerebral, convulsiones, alteraciones metabólicas, fiebre, hidrocefalia. Además, en muchos casos, la exploración puede estar alterada por la administración de medicación sedante, lo que hace aún más difícil el diagnóstico (Washington, Zipfel, y Participants Int, 2011). Otro problema es que hasta el 20% de los episodios de ICT consisten en el desarrollo de infartos cerebrales en ausencia de síntomas clínicos (Schmidt et al., 2008).

La mayor parte de las pruebas diagnósticas que utilizamos en nuestra práctica habitual, están más dirigidas a la detección de vasoespasmo que al diagnóstico de la hipoperfusión.

La angiografía cerebral por sustracción (DSA) es la técnica de elección para el diagnóstico radiológico del vasoespasmo. El problema fundamental que presenta es que se trata de una prueba invasiva con una importante tasa de complicaciones (5% de complicaciones en relación con el acceso vascular, entre una 1,3-2,6% de complicaciones neurológicas con una tasa de déficit neurológico permanente entre 0,14-0,5%) (Lawson, Velat, Fargen, Mocco, y Hoh, 2011). Además, requiere una gran especialización y su realización consume bastante tiempo. En diversos centros, se utiliza un tratamiento endovascular del vasoespasmo mediante inyección local de sustancias vasodilatadoras (papaverina, nimodipino) o mediante dilatación mecánica (angioplastia).

El doppler transcraneal (DTC), a priori, resulta bastante atractivo como método de diagnóstico de vasoespasmo, ya que se puede realizar a pie de cama, no es invasivo y es rápido, pudiendo repetirse con facilidad. Sin embargo, presenta diversos inconvenientes: es dependiente de la persona que lo realice, no siempre existe ventana sonográfica, solo es útil para el estudio de grandes vasos proximales, fundamentalmente de la circulación anterior, y en diversos estudios, los resultados de sensibilidad y especificidad son bastante pobres (Rodríguez García, Rodríguez Pupo, y Rodríguez García, 2010). Ya en un estudio del año 1999, comparando los resultados del DTC con arteriografía y datos clínicos, se vio que las velocidades de flujo en la arteria cerebral media eran inadecuadas para estimar el vasoespasmo más allá del segmento M1 (Okada et al., 1999). Otros autores concluyen que solo velocidades bajas (<120 cm/s) o extremadamente altas (>200 cm/s) en la arteria cerebral media predicen la ausencia o presencia de vasoespasmo angiográfico, mientras que no se deben sacar conclusiones de valores intermedios (Vora, Suarez-Almazor, Steinke, Martin, y Findlay, 1999). En una revisión sistemática, se concluye que el DTC tiene una alta especificidad y valor predictivo positivo para la detección de vasoespasmo en la arteria cerebral media, pero baja sensibilidad y bajo valor predictivo negativo. Para la arteria cerebral anterior, tanto la sensibilidad como la especificidad son bajas y no se pueden sacar conclusiones para el resto de las arterias porque los estudios son insuficientes (Lysakowski, Walder, Costanza, y Tramèr, 2001). Sin embargo, en un metaanálisis más reciente, concluyen que la evidencia de vasoespasmo en el DTC es altamente predictiva de desarrollo de ICT (Kumar, Shahripour, y Harrigan, 2016). Aunque existen grupos de expertos que recomiendan abandonar su uso como medida de diagnóstico del vasoespasmo (Sanelli, Ougorets, Johnson,

Riina, y Biondi, 2006; Vergouwen et al., 2010), otros autores insisten en su utilidad como método de rastreo diario (Kumar y Alexandrov, 2015).

Se han usado otras técnicas radiológicas para el diagnóstico del vasoespasmo, como la angiografía por resonancia (ARM) y la angiografía por TC (angioTC). La primera, aunque tiene las ventajas de la ausencia de radiación y que no se usan contrastes iodados, tiene el inconveniente de que la realización de la técnica requiere un tiempo de adquisición prolongado y que el paciente pueda colaborar durante la exploración, además de su menor disponibilidad. Además pueden presentarse falsos negativos de vasoespasmo por interferencia por la metahemoglobina en la HSA y también por artefactos generados por los coils o clips usados para el tratamiento del aneurisma (Rodríguez García et al., 2010). Comparando la ARM con la DSA, la especificidad es buena (95-99%) para todas las arterias del territorio anterior, pero la sensibilidad solo es buena para la cerebral anterior (100%), pero no para la carótida interna (25%) ni la cerebral media (56%) (Grandin et al., 2000).

El angioTC es una técnica rápida y fácilmente realizable. Diversos estudios han demostrado sensibilidad y especificidad superior al 90% cuando se trata de vasoespasmo severo o ausencia de vasoespasmo, con peores resultados si se trata de vasoespasmo moderado (Anderson, Ashforth, Steinke, y Findlay, 2000; Binaghi et al., 2007). Además, los vasos de la base del cráneo próximos a prominencias óseas, por ejemplo la región del sifón carotídeo, tampoco son bien visualizados con este tipo de prueba (Binaghi et al., 2007). Otro problema de esta técnica es la aparición de interferencias en relación con el material de embolización del aneurisma, que puede afectar a la visualización de segmentos arteriales próximos a dicha zona.

En los últimos años, se han estudiado diversas técnicas para valorar el flujo sanguíneo cerebral y la perfusión, que serían útiles para detectar alteraciones en la microcirculación que podrían justificar las manifestaciones neurológicas que aparecen en estos pacientes (Sakowitz y Unterberg, 2006). En este sentido se han utilizado el SPECT (Tomografía de emisión de fotón único) y el PET (Tomografía por emisión de positrones). El problema de estas técnicas es su escasa disponibilidad y alto coste, siendo usadas fundamentalmente en el ámbito de la investigación. Ofrecen una valiosa información sobre la fisiopatología subyacente en el vasoespasmo (Carlson y Yonas, 2009).

También el TC con Xenon (Xe-TC) es útil para valorar el flujo sanguíneo cerebral, pero, aunque más accesible que las técnicas anteriores, no está disponible en nuestro medio.

Los estudios de difusión y perfusión en RM son capaces de detectar áreas de isquemia y de infarto establecido (Carlson y Yonas, 2009). En pacientes con vasoespasmo sintomático se han detectado focos de isquemia precoz (Rordorf et al., 1999). También se han demostrado áreas de daño isquémico agudo en pacientes con HSA con mal nivel de consciencia, en la RM de difusión realizada al ingreso (Wartenberg et al., 2010).

Existen publicaciones que asocian la presencia de marcadores de isquemia en la microdiálisis o alteraciones en la presión tisular de oxígeno (PTiO₂) cerebral con el desarrollo de ICT, si bien otros autores concluyen que la asociación es débil y que estos cambios no predicen la aparición de ICT y que su papel para la predicción precoz del pronóstico es limitado (Kett-White et al., 2002; Meixensberger et al., 2003).

1.6.3 Papel del TC de perfusión (TCP)

El TC de perfusión (TCP), se obtiene monitorizando el paso de un agente de contraste iodado administrado en bolus por la vasculatura cerebral. Para ello se realiza un escáner repetido secuencial sobre una región limitada del tejido cerebral. Existe una relación lineal entre la concentración del agente iodado y la atenuación en el TC. Se obtienen curvas de concentración/tiempo del contraste en una arteria, una vena y en cada voxel. Esta información se puede analizar según dos métodos: la deconvolución y el método de máxima pendiente. Además de las diferencias en el algoritmo matemático entre ambos métodos, el método de máxima pendiente requiere que el contraste sea inyectado a una velocidad mayor (8mL/s), que el de la deconvolución (3-4mL/s), por lo que éste es el método más usado (Greenberg et al., 2011). Pero un problema añadido es que cada fabricante ha desarrollado su propio método para la aplicación del modelo de deconvolución, lo que todavía complica más su interpretación (Bivard, Levi, Spratt, y Parsons, 2013b). Mediante la técnica de deconvolución se calcula el tiempo medio de tránsito (TTM). El volumen sanguíneo cerebral (VSC) se calcula dividiendo el área bajo la curva concentración/tiempo en cada pixel por dicha área en el pixel arterial. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) se puede deducir por el principio central del volumen: $FSC = VSC / TTM$. El software del equipo, a partir de los cálculos, genera mapas de colores del FSC, VSC y TTM (Hoeffner et al., 2004).

El TCP se ha utilizado para la detección de áreas de isquemia en el seno del infarto cerebral agudo. En el contexto de la hemorragia subaracnoidea, se han demostrado anomalías en diferentes momentos: en la fase aguda de la hemorragia (Honda et al., 2012; Lanterna et al., 2011; Tateyama, Kobayashi, Murai, y Teramoto, 2013) y también en la fase subaguda, que pueden acompañarse o no de vasoespasmos en el estudio angiográfico y que podrían ayudar a guiar el tratamiento del daño isquémico tardío (Binaghi et al., 2007; Harrigan, Magnano, Guterman, y Hopkins, 2005). En un reciente metaanálisis, se ha estimado que el TC de perfusión tiene una sensibilidad de 74,1 (95% CI, 58,7%- 86,2%), y una especificidad de 93% (95% CI, 79,6%-98,7%) para la detección de vasoespasmos (Greenberg et al., 2010). En un estudio de la misma época, no incluido en dicho metaanálisis, se encontró una sensibilidad de 84% (95% CI 65 - 94%), especificidad de 79% (95% CI 52 - 92%), valor predictivo positivo 88% (95% CI 69-96%) y valor predictivo negativo 73% (95% CI 48-89%), para el diagnóstico de ICT (Dankbaar, de Rooij, et al., 2009).

La aparición de áreas de hipoperfusión en el TCP, no siempre se acompaña de vasoespasmos. Se ha visto que hasta en un tercio de los pacientes con vasoespasmos, la zona no se corresponde con el área de menor perfusión en el TCP (Dankbaar, Rijdsdijk, et al., 2009).

Uno de los inconvenientes de esta técnica es la exposición a radiación, aunque la dosis estándar que se necesita solo es ligeramente superior a la de un TC craneal de rutina (2.0-3.4mSv vs 1.5-2.5mSv) (Hoeffner et al., 2004). Además, la radiación aumenta al incrementar la longitud en el eje Z de la prueba (Diekmann et al., 2010). Hay que tener en cuenta que la radiación se aplica a una zona pequeña del cerebro, por lo que la exposición de dicha región es relativamente alta. Otra de sus limitaciones es la necesidad de administración de contraste iodado. Pero se trata de una técnica fácilmente accesible, que se realiza en poco tiempo y que asociada con el estudio de angioTC puede aportarnos importante información en estos pacientes.

El dato más sensible para la detección de hipoperfusión es el TTM. Un TTM prolongado con un VSC normal sugiere la presencia de hipoperfusión reversible, mientras que si el VSC está disminuido se puede hablar de isquemia establecida, de modo similar a lo que sucede en

los infartos cerebrales (Huang et al., 2014). Todavía no se ha establecido un valor exacto de TTM, para el diagnóstico de hipoperfusión, ya que los valores obtenidos son muy variables dependiendo de la técnica de postprocesado que utilice el aparato (Bivard et al., 2013b; Carlson y Yonas, 2009; Kamalian et al., 2012). Diferentes autores han establecido distintos umbrales tanto para el TTM como para la diferencia entre ambos hemisferios (Aralasmak, Akyuz, Ozkaynak, Sindel, y Tuncer, 2009; Dankbaar, de Rooij, et al., 2010), mientras otros sugieren que una valoración cualitativa (diferencia en los mapas de color entre ambos hemisferios), puede tan fiable como el estudio cuantitativo para la detección de isquemia (Pham et al., 2007; Wintermark et al., 2008).

En los estudios que utilizan el método de máxima pendiente para el análisis de los datos, el parámetro más sensible para la detección de la hipoperfusión es el TTP (time to peak), que es el tiempo que transcurre entre que se detecta por primera vez el contraste a nivel vascular en una imagen, hasta que se alcanza la mayor concentración tisular del contraste (Harrigan et al., 2005).

También se ha estudiado la utilidad del TCP en la fase precoz para predecir el desarrollo posterior de ICT. Algunos autores encuentran que la presencia de hipoperfusión en el TCP realizado en las primeras 72 horas tras la hemorragia predice el desarrollo de ICT (Lantern et al., 2011), mientras que otros encuentran que tiene escasa sensibilidad y especificidad (Rubbert, Caspers, Petridis, Turowski, y May, 2017). Se ha visto que la prolongación global del TTM al ingreso se relaciona con la situación clínica inicial según la escala de Hunt y Hess (HH) y el pronóstico a los tres meses medido por la escala modificada de Rankin (mRankin) (Tateyama et al., 2013).

1.6.4 Manejo de la ICT

En la actualidad, el único fármaco recomendado para la prevención de la isquemia cerebral tardía es el nimodipino oral. En una revisión de la Cochrane se concluyó que dicho fármaco reduce el riesgo de mala evolución y de isquemia secundaria tras la HSA aneurismática, si bien dicha recomendación se basa en los resultados de un único gran estudio aleatorizado (Dorhout Mees et al., 2007).

Otros fármacos que se han evaluado con esta finalidad son las estatinas y el magnesio.

Las estatinas podrían tener varios efectos beneficiosos en los pacientes con HSA, como aumento del flujo sanguíneo cerebral, efecto antiinflamatorio, estimulación de la vía del óxido nítrico sintetasa y efectos antioxidantes (Vaughan y Delanty, 1999). Se han hecho múltiples estudios sobre su utilidad en estos pacientes, con buenos resultados en algunos, si bien en diversos metaanálisis, no se ha conseguido demostrar efecto beneficioso sobre el desarrollo de ICT, el pronóstico neurológico o la mortalidad, aunque pueden reducir el vasoespasma (Shen et al., 2017; Zhu et al., 2016). En el estudio STASH no se consiguió demostrar ningún efecto beneficioso de las estatinas a corto ni a largo plazo (Kirkpatrick et al., 2014).

Aunque algunos estudios mostraron efectos beneficiosos con la administración de magnesio, en el estudio MASH-2, no se consiguió demostrar ningún beneficio con la administración de dicho fármaco frente a placebo (Mees, Algra, et al., 2012). Tampoco se han encontrado beneficios con la administración precoz (en las primeras seis horas tras el sangrado) del mismo (Mees et al., 2015).

1. INTRODUCCIÓN

La práctica habitual cuando se desarrollan datos clínicos de isquemia es la inducción de hipertensión, sin embargo en las guías recientes no existe acuerdo al respecto. Así en las americanas se recomienda la hipertensión inducida, salvo en aquellos pacientes que presenten hipertensión espontáneamente o tengan complicaciones cardíacas que lo contraindiquen con una recomendación IB. Sin embargo, en las guías europeas se muestran mucho menos partidarios de esta medida, debido a los efectos secundarios graves que puede tener: edema cerebral, transformación hemorrágica de las áreas de infarto, infarto de miocardio y fallo cardíaco. Finalmente, concluyen que no existe evidencia procedente de estudios controlados de que la inducción de hipertensión o hipervolemia mejore el pronóstico de los pacientes con ICT, con un nivel de evidencia IVC (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013).

La angioplastia o la administración intraarterial de vasodilatadores (antagonistas del calcio, papaverina), han demostrado que consiguen revertir el vasoespasmo, pero tienen un efecto breve y no mejoran la evolución neurológica de estos pacientes. Sin embargo son recomendados por las guías americanas con un nivel de evidencia IIAB (Connolly et al., 2012).





2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La isquemia cerebral tardía es una importante causa de morbi-mortalidad en los pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático. Su diagnóstico precoz y su tratamiento, todavía constituyen un desafío. En el momento actual, además de la administración oral de nimodipino, la única terapia para el manejo de la ICT que utilizamos en nuestro centro es la inducción de hipertensión arterial. Dado que dicha práctica no está exenta de riesgos, consideramos que añadir una herramienta que nos permita el diagnóstico precoz de la ICT, nos permitiría una mejor selección de los pacientes a los que administrar dicha terapia. Consideramos que el TC de perfusión puede darnos datos válidos sobre la aparición de territorio cerebral en riesgo isquémico y por tanto ayudarnos en el manejo de estos pacientes, con lo que conseguiríamos una mejoría en su evolución.

2.1 OBJETIVO PRINCIPALES

Valorar la utilidad del TC de perfusión para el diagnóstico de la ICT.

Evaluar la influencia que tiene la realización de dicha prueba en el pronóstico de nuestros pacientes, utilizando los datos obtenidos para decidir el inicio o no de terapia hipertensiva, tras incluir esta prueba en un protocolo de actuación clínica

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comparar la utilidad de diversas técnicas que detectan el vasoespasma para predecir el desarrollo de ICT.

Determinar qué factores influyen en el pronóstico neurológico y en la supervivencia de nuestros pacientes.

Evaluar la influencia del modo de tratamiento del aneurisma (cierre quirúrgico frente a embolización con coils), en la evolución de nuestros pacientes.



3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo, con grupo de control histórico

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se recogieron los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), con el diagnóstico de HSA aneurismática, durante el periodo de estudio.

El CHUVI es un hospital universitario, de tercer nivel, que forma parte de la red de hospitales del Servicio Galego de Saúde (SERGAS). Este hospital atiende a los pacientes del área sanitaria de Vigo, y además es referencia para todos los enfermos del área sanitaria de Pontevedra/O Salnés en las especialidades de Neuroradiología y Neurocirugía. A partir de septiembre de 2013, también se hizo referencia para dichas especialidades para el área de Ourense/O Barco/Verín. El área sanitaria de Vigo incluye 26 municipios, con una población de 564.452 habitantes. El área de Pontevedra- O Salnés incluye 27 municipios con una población total de 293.960. El área de Ourense/O Barco/Verín incluye los 92 ayuntamientos de la provincia de Ourense con una población de 311.680 habitantes.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron ingresados directamente desde el Servicio de Urgencias en nuestro centro, o bien fueron trasladados desde su hospital de origen para diagnóstico y tratamiento en la fase aguda de esta enfermedad.

El Servicio de Medicina Intensiva tenía 20 camas al principio del estudio, pero el hospital sufrió un proceso de fusión con el otro centro del complejo en el año 2015, todavía dentro del periodo de inclusión de pacientes. Esto supuso un aumento del número de camas del Servicio a 30, pero no una modificación en las áreas de Neurocirugía y Neuroradiología, en el número total de camas del complejo, ni en el grupo de población atendido.

En septiembre de 2013, se puso en marcha el nuevo protocolo de manejo de pacientes con diagnóstico de HSA aneurismática. Posteriormente se dejó un periodo ventana de 6 meses hasta el inicio del estudio, en el que se realizaron los trámites necesarios para ello (aprobación por el comité de ética del hospital) y que sirvió para que dicho protocolo fuese ya el modo habitual de manejo de estos pacientes. La recogida de casos se inició el 1 de abril de 2014 y finalizó el 30 de junio de 2016.

Decidimos utilizar un grupo control histórico, en vez de planificar una asignación aleatorizada de pacientes a grupo de tratamiento y grupo control. Una vez que se decidió instaurar el nuevo protocolo de actuación en estos pacientes, consideramos inadmisibles limitar las pruebas para el diagnóstico de ICT por el hecho de participar en un estudio, cuando esto podría tener implicaciones terapéuticas. El grupo control se recogió en un tiempo lo más próximo posible a la puesta en marcha del protocolo de estudio para tratar de reducir las

diferencias que pudiesen existir en el manejo de estos pacientes, ya que el único cambio que se produjo en este período fue el uso de TCP como herramienta de diagnóstico de la ICT.

En dicho grupo se incluyeron pacientes ingresados entre el 1 de abril de 2011 y el 30 de junio de 2013 en la misma UCI con los mismos criterios de inclusión y exclusión, excepto que no se pudo solicitar consentimiento informado, sin embargo, se mantuvo la confidencialidad de los datos, mediante la anonimización de los mismos. Decidimos no incluir pacientes después del mes de junio de 2013, ya que en esas fechas comenzamos la preparación del estudio y del protocolo, para evitar la contaminación de los datos.

3.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 18 años, que ingresaron con el diagnóstico de HSA secundaria a rotura de aneurisma durante el periodo de estudio. El diagnóstico de HSA se podía realizar por TC o por punción lumbar, en caso de que la prueba de imagen fuese negativa y hubiese fuerte sospecha clínica. Además, los pacientes debían tener alguna prueba de imagen que confirmase el origen aneurismático del sangrado (TC simple, angioTC o DSA), o bien confirmación de la rotura de un aneurisma durante cirugía de urgencia.

3.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que presentaban alguno de los siguientes:

- HSA no aneurismática.
- Alergia al contraste yodado.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que únicamente ingresaron en el hospital para el diagnóstico/tratamiento endovascular y no se completó el manejo de la fase aguda en nuestro centro.
- Ingreso en UCI después de siete días del sangrado.
- Si el paciente o su familia no aceptaron formar parte del estudio, rechazando la firma del consentimiento informado (grupo de casos).

3.3 TAMAÑO MUESTRAL

Teniendo en cuenta los datos que se recogen en la literatura (Greenberg et al., 2010) acerca de la sensibilidad y especificidad del TCP (84% y 79% respectivamente) para el diagnóstico de ICT y considerando que la prevalencia del ICT en estos pacientes es aproximadamente del 28% (Hijdra et al., 1986), para una precisión del 13% y un nivel de confianza de 95%, necesitaremos un tamaño muestral de 115 pacientes. Según los datos de que disponíamos de nuestro hospital, calculamos que sería necesario un periodo de 27 meses para reunir dicha muestra.

Además, se recogen retrospectivamente datos de una cohorte histórica durante el mismo periodo de tiempo (27 meses) obteniéndose 71 pacientes. En la literatura (J. Y. Lee et al., 2006) se recoge una sensibilidad y especificidad del DTC para el diagnóstico de ICT es de 82,6% y 41,4% respectivamente y considerando un nivel de confianza del 95%, con esta

muestra, podemos estimar la sensibilidad y especificidad de la prueba con una precisión en torno al 16,5%.

3.4 INTERVENCIÓN

Se decidió instaurar un protocolo clínico para el manejo para todos los pacientes ingresados en la UCI, con diagnóstico de HSA aneurismática. Además de ordenar las medidas de diagnóstico y tratamiento en estos pacientes que ya se venían realizando previamente, se decide la inclusión de los resultados de las pruebas de angioTC y TCP como herramientas para el diagnóstico precoz y guía de tratamiento de ICT. Dicho protocolo se va a utilizar como esquema de manejo habitual en la HSA aneurismática, independientemente de la inclusión o no en el estudio.

a. Ingreso en UCI de todos los pacientes diagnosticados de HSA, con sospecha de origen aneurismático, independientemente de su estado clínico. El diagnóstico de HSA, requiere la realización de TC craneal. En caso de TC negativo y clínica altamente sugestiva, se realizará punción lumbar para confirmar la hemorragia.

b. Monitorización: vigilancia hemodinámica y respiratoria; vigilancia clínica del nivel de consciencia y focalidad neurológica; monitorización neurológica invasiva si se precisa (sensor de presión intracraneal intraparenquimatoso o intraventricular), todo ello según las normas de manejo habituales de estos pacientes.

c. Se realizarán los siguientes estudios radiológicos:

– TC convencional: al ingreso, como prueba fundamental para el diagnóstico de la hemorragia. Se repetirá siempre que existan datos de deterioro neurológico, a las 24 horas del tratamiento del aneurisma y entre 4 y 6 semanas después del episodio hemorrágico o antes del alta hospitalaria, para descartar lesiones isquémicas en relación con ICT

– DSA: se realizará en un plazo máximo de 48 horas después del ingreso, excepto en aquellos pacientes con pésima situación neurológica (WFNS 5) que puede retrasarse hasta que mejoren. La exploración se repetirá si se considera necesario para el tratamiento endovascular del aneurisma (si no se realiza durante la exploración inicial), o para control de los resultados del tratamiento quirúrgico. No se prevé realización de terapia endovascular del vasoespasmo.

– AngioTC y TCP en las primeras 24 horas tras el ingreso, y entre 5 y 7 día tras el sangrado o antes de dicho día si aparecen signos clínicos de ICT o datos sonográficos de vasoespasmo. Además, se pueden repetir dichos estudios en las siguientes circunstancias: en aquellos pacientes que sufran deterioro clínico no explicable por otras causas después del segundo estudio; en aquellos que presenten datos de vasoespasmo sonográfico en el DTC no presentes cuando se realizó el segundo estudio; como parte de la valoración de la respuesta a la terapia hiperdinámica.

d. DTC. Se realizarán: un estudio basal antes del 4º día; otro entre el 5º y 7º día, aún en pacientes asintomáticos y diariamente mientras existan datos de vasoespasmo clínico o sonográfico o el paciente permanezca en coma/sedado.

e. Tratamiento del aneurisma: el tratamiento endovascular es el tratamiento de elección, y reservándose el tratamiento quirúrgico para los casos en que el tratamiento endovascular no sea posible o sea necesaria intervención quirúrgica urgente para evacuación de un hematoma y no se pueda embolizar previamente la lesión.

- f. No se administrarán antiepilépticos de modo profiláctico.
- g. Manejo de la tensión arterial (TA):
 - Antes del cierre del aneurisma:
 - Se debe mantener TA adecuada para garantizar la perfusión de los órganos. En pacientes conscientes, sin signos de hipertensión intracraneal (HTIC), la tensión debe ser suficiente para mantener un flujo urinario adecuado, una buena perfusión periférica y unas cifras de lactato normales.
 - En caso de HTIC, se debe intentar mantener una presión de perfusión cerebral >60 mmHg, evitando en lo posible el uso de aminos presoras y en caso de ser necesarias, manejarlas con precaución para evitar elevaciones bruscas de la TA.
 - Las cifras de TA sistólica superiores a 160 mmHg, se acompañan de aumento de riesgo de ruptura del aneurisma. Se deben evitar cifras altas de TA (superiores a 160-180 mmHg de presión arterial sistólica).
 - Se recomienda un adecuado manejo de la analgesia y sedación.
 - El tratamiento de la hipertensión arterial es controvertido en las primeras horas del sangrado, ya que puede acompañarse de empeoramiento de la perfusión cerebral. En caso de ser necesario el uso de fármacos antihipertensivos, se recomienda el uso de fármacos de administración endovenosa, con tiempo de acción corto y que puedan ajustarse a las modificaciones en la tensión arterial como labetalol o urapidilo. Cifras de 160-180 mmHg de TA sistólica pueden considerarse adecuadas.
 - Después del cierre del aneurisma:
 - Mantener TA adecuada para garantizar la perfusión de órganos, si es necesario, con el uso de aminos presoras.
 - En pacientes con HTIC, mantener presión de perfusión entre 60-70 mmHg.
 - Evitar el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, sobre todo en los días de riesgo de desarrollo de isquemia cerebral tardía.
 - Indicaciones del tratamiento antihipertensivo: cifras sostenidas de TA sistólica >200 mmHg, datos de encefalopatía hipertensiva o fallo cardíaco en relación con la hipertensión.
 - El tratamiento antihipertensivo está contraindicado si existen datos de vasospasmo/isquemia cerebral.
 - En la fase aguda deben usarse fármacos endovenosos (ver manejo de HTA antes del cierre del aneurisma). Una vez que se ha superado la fase de riesgo de isquemia cerebral tardía (normalmente entre 10-15 días), puede iniciarse tratamiento oral.
- h. El manejo de las complicaciones neurológicas (hipertensión intracraneal, hidrocefalia, hematoma intraparenquimatoso), metabólicas (alteraciones hidroelectrolíticas, hiperglucemia...), hemodinámicas (shock neurogénico, aturdimiento miocárdico...), respiratorias (Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), edema agudo de pulmón (EAP)), infecciosas, se realizará según las pautas habituales del servicio.
- i. Prevención y tratamiento de la ICT.
 - Antagonistas del calcio: todos los pacientes recibirán nimodipino por vía oral/enteral en cuanto toleren la vía digestiva. No se utilizarán antagonistas del calcio por vía endovenosa.

- Se iniciará terapia hiperdinámica en todos aquellos pacientes con signos clínicos, sonográficos y/o en angioTC/TCP, de vasoespasmo/ hipoperfusión.
- Se debe mantener una volemia adecuada antes de iniciar el tratamiento con aminos presoras.
- El objetivo de la terapia hiperdinámica será mantener la TA un 15-20% por encima de la basal del paciente y se ajustará según la respuesta al tratamiento.
- No se administrarán aminos en pacientes que espontáneamente presenten cifras superiores a 180 mmHg o tengan contraindicaciones como datos de insuficiencia cardíaca o isquemia miocárdica.
- El tratamiento se mantendrá hasta que desaparezcan los signos clínicos/sonográficos de vasoespasmo o se realice un nuevo angioTC/TCP que demuestre desaparición de los datos de isquemia cerebral, aparezcan efectos secundarios graves de dicha terapia o tras siete días de tratamiento sin respuesta.
- En el caso de que la retirada progresiva de las medidas se acompañe de empeoramiento clínico, se debe volver a elevar la tensión arterial al menos durante 24 horas antes de hacer nuevos intentos de retirada de las aminos.

3.5 TÉCNICA DE TC DE PERFUSIÓN

El TCP se realizó siempre en conjunto con un TC craneal basal, que se hacía previamente, y habitualmente fue seguido de la realización de un angioTC.

En los primeros estudios (hasta octubre de 2015), se utilizó un scanner (General Electric, LightSpeed VCT) con 64 filas de detectores. A partir de octubre de 2015, debido a las remodelaciones en el hospital que hemos comentado previamente, se adquiere un nuevo scanner (Philips Ingenuity) también con 64 filas de detectores, y se utiliza cualquiera de ellos de modo indistinto.

Para el estudio se escogió una sección de cerebro, de 4 cm de espesor cuando utilizamos el scanner de General Electric y de 8 cm (dos secciones contiguas de 4 cm) en el scanner Philips, que incluía los ganglios de la base en un plano paralelo a la línea orbitomeatal

Se utilizaron 50 ml de contraste intravenoso yodado de 370 mg de yodo/ml (Iopromida - Ultravist 370), seguidos de 20 ml de suero salino inyectados a una velocidad de 4 ml /s.

Para la reconstrucción de las imágenes se utilizó el método de deconvolución realizado con el software CT Perfusion 4 de estación la estación de trabajo “Advanced Workstation 4.4” de General Electric. Se obtuvieron mapas de color para TTM, FSC y VSC.

Las imágenes fueron analizadas por un especialista en Neuroradiología, que emitió un informe basado en la asimetría en los mapas de color (estudio cualitativo). También se dibujaron varias áreas circulares (ROI, región of interest) a nivel de los territorios de las arterias cerebral anterior, media y posterior de ambos hemisferios, y se compararon los valores numéricos obtenidos en cada hemisferio (estudio semicuantitativo) (Figura 1).

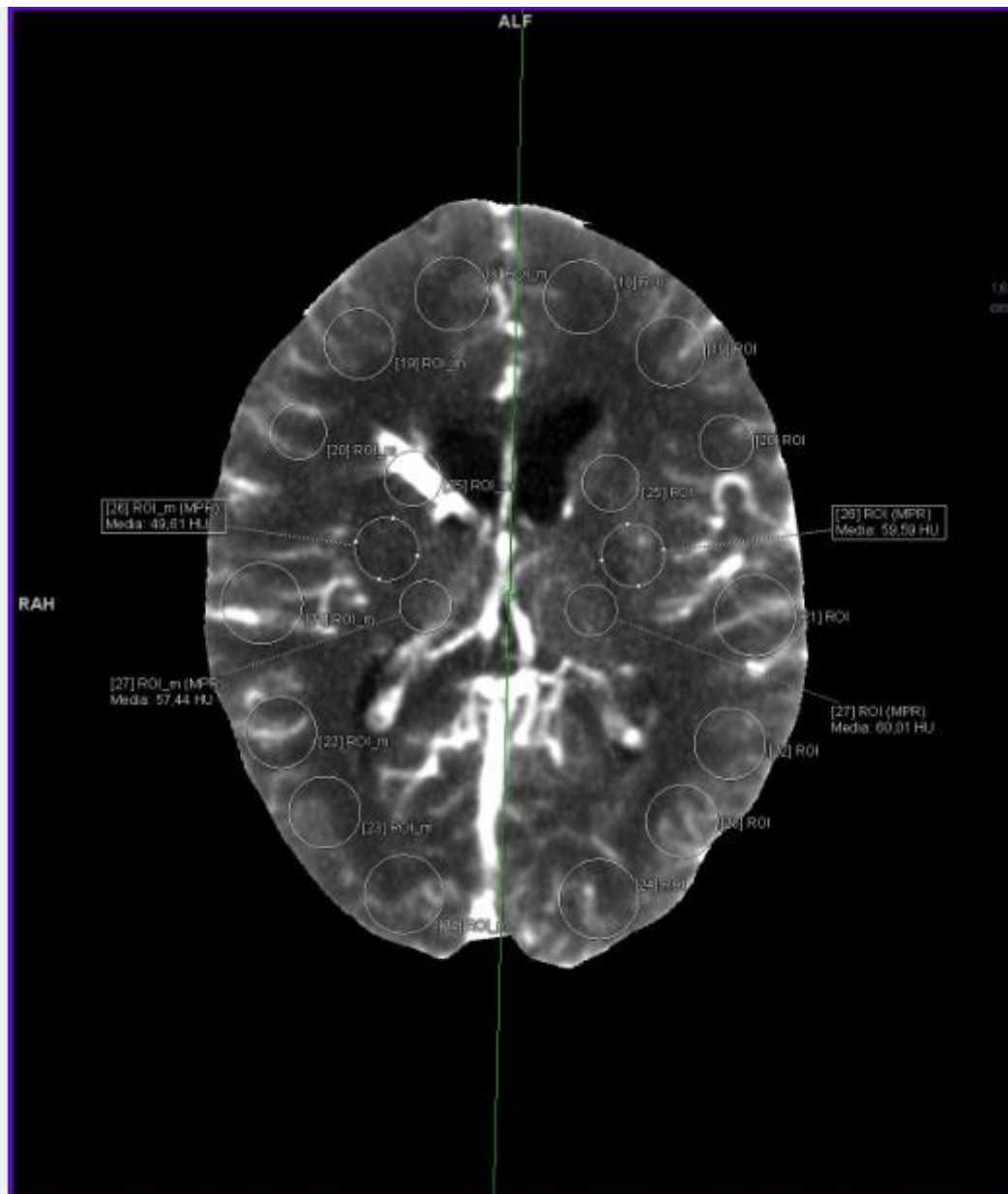


Figura 1: Localización de los ROIs que se colocan en los mapas de color. Abarcan los territorios de la arteria cerebral anterior, media y posterior.

3.6 BASE DE DATOS

Se elaboró una hoja de recogida de datos, que se distribuía en diversas tablas que presentamos en Anexo I.

En la primera de ellas (Tabla A1, Anexo I) anotamos variables demográficas, fechas del ingreso y alta, antecedentes relacionados con la hemorragia, manifestaciones clínicas del cuadro, situación clínica al ingreso mediante la escala de coma de Glasgow (GCS) (Tabla A7, Anexo II), la escala de Hunt y Hess (HH) (Tabla A8, Anexo II), y la escala de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirujanos (WFNSS) (Tabla A9, Anexo II). Además, se recogió la puntuación en la escala APACHE II (Tabla 11, Anexo II), la aparición de complicaciones sistémicas y neurológicas, y la evolución del paciente. El estado neurológico

al alta de UCI y al alta hospitalaria, medido por la Glasgow Outcome Scale (GOS) (Tabla A12, Anexo III), se clasificó en favorable (GOS 4-5) y desfavorable (GOS 1-3). A los seis meses, se utilizó la escala de Rankin modificada (mRankin) (Tabla A13, Anexo III), categorizada en evolución favorable (mRankin 0-2) y desfavorable (3-6). En esta tabla también se anotaron los pacientes en los que no se pudo realizar tratamiento del aneurisma y el motivo. Además, se recogieron los pacientes que fallecieron y la causa de la muerte.

En varias hojas, se recogían los resultados de las exploraciones radiológicas, TC craneal, angioTC, TCP, DSA (Tabla A2, Anexo I). En todas ellas se incluían la fecha, indicación y los hallazgos más significativos. En el TC craneal de ingreso se anotó la puntuación en la escala de Fisher (Tabla A10, Anexo II), si la prueba se había realizado dentro de las primeras 72 horas tras el sangrado. También las complicaciones a lo largo de la evolución de los pacientes, incluyendo aquellas derivadas del tratamiento del aneurisma y de la aparición de ICT. Tanto en el angioTC como en la DSA se anotaron la presencia o no de aneurisma y su localización y la presencia o no de vasoespasmio y su grado.

Se consignaron también los resultados de los DTC realizados en cada paciente, incluyendo la calidad de la ventana sonográfica, las velocidades medias en las arterias insonadas, el índice de pulsatilidad y, en caso de haberse calculado, el índice de Lindegaard (Tabla A3, Anexo I).

En otras tablas se incluyeron datos relativos al modo de tratamiento del aneurisma, resultados de dicho tratamiento y complicaciones de éste. En el caso de tratamiento endovascular, también se anotaron los casos sometidos a técnicas especiales y si habían presentado complicaciones. En el tratamiento quirúrgico, se refirió la causa por la que se indicó este tratamiento, en vez del endovascular (Tabla A4, Anexo I).

Además, en aquellos pacientes que fueron sometidos a terapia hiperdinámica, se recogieron la duración, indicaciones y complicaciones de dicho tratamiento (Tabla A5, Anexo I).

Finalmente se elaboró una tabla resumen con los resultados relativos a la presencia o no de vasoespasmio con las diferentes técnicas utilizadas para su diagnóstico y de isquemia relacionada o no con ICT (Tabla A6, Anexo I). En los pacientes del grupo control a los que se había realizado TCP, también se recogieron los resultados de dicha prueba. Así mismo, se recogieron los pacientes con isquemia no relacionada con ICT y sus causas, y aquellos con diagnóstico de ICT, teniendo en cuenta datos clínicos y radiológicos y la duración del seguimiento, según los criterios expuestos más adelante (apartado 3.7.4)

Los datos de la situación neurológica al alta de UCI y hospitalaria, fueron recogidos por el investigador principal. El seguimiento a los seis meses se realizó por el servicio de Neurocirugía/Neurorradiología, que facilitaron los resultados al investigador principal.

Todos los datos de los pacientes del grupo de controles se tomaron de la historia clínica archivada.

Los datos fueron codificados. La conservación y custodia de estos es responsabilidad del investigador principal.

3.7 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

3.7.1 Criterios de vasoespasmo en el doppler transcraneal (DTC)

Se decidió diagnosticar vasoespasmo en la arteria cerebral media cuando la velocidad media fuese ≥ 120 cm/s, que es el valor más utilizado en la literatura (Aaslid, Huber, y Nornes, 1984; Kumar y Alexandrov, 2015; J. Y. Lee et al., 2006). Este valor presenta una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, si bien la especificidad y valor predictivo positivo son bajos, pero pensamos que era lo más adecuado como herramienta de despistaje. La presencia de un índice de Lindegaard >3 (Lindegaard, Nornes, Bakke, Sorteberg, y Nakstad, 1989) apoyaba el diagnóstico, aunque no siempre se calculó. El resto de las grandes arterias del polígono de Willis se insonaron con menor frecuencia, pero cuando se hizo se tomaron los límites propuestos en las guías de manejo de la HSA de la Sociedad Española de Neurología (Vivancos et al., 2014): velocidad > 110 cm/s en la arteria carótida interna; > 120 en la arteria cerebral anterior; >90 cm/s en la arteria basilar.

3.7.2 Criterios de vasoespasmo en el angioTC

Se analizaron los diversos territorios vasculares en el angioTC. Se diagnosticó vasoespasmo leve-moderado si existía un estrechamiento de la luz vascular entre 25-50% de lo esperado y severo para estenosis superiores a 50%, de modo similar a los criterios usados en la DSA (Rodríguez García et al., 2010). En todos los casos se descartó hipoplasia del segmento vascular como causa del estrechamiento, y si esto no era posible, se clasificó de estenosis de causa indeterminada, no de vasoespasmo.

3.7.3 Criterios de hipoperfusión en el TCP

Realizamos valoración cualitativa de los mapas de color, que algunos autores encuentran que no es inferior al estudio cuantitativo (Pham et al., 2007), acompañada de estudio semicuantitativo. Para éste, se colocaron varios ROI (region of interest) distribuidos en los territorios de arteria cerebral media, anterior y posterior en ambos hemisferios. Se excluyeron las zonas con lesiones secundarias a hematomas previos o infartos secundarios al tratamiento del aneurisma. Se consideró la presencia de hipoperfusión cuando existía una diferencia > 1 s en el TTM entre ROIs colocados en la misma región en ambos hemisferios (Dankbaar, de Rooij, et al., 2010).

Aunque inicialmente planeamos hacer un estudio cuantitativo de modo retrospectivo, no pudimos llevarlo a cabo, ya que la introducción de un segundo escáner, en el que los valores absolutos para todos los parámetros eran muy diferentes, nos impidió comparar los datos obtenidos.

3.7.4 Criterios de isquemia cerebral tardía (ICT)

Se utilizaron los criterios de un grupo de expertos internacional para el diagnóstico definitivo de ICT (Vergouwen et al., 2010) :

- Manifestaciones clínicas debidas a ICT: deterioro neurológico focal o descenso de al menos dos puntos en la escala de coma de Glasgow (GCS), con una duración de al menos una

hora, que no aparece inmediatamente tras el cierre del aneurisma y no puede ser atribuido a otras causas (hidrocefalia, alteraciones metabólicas, resangrado...)

– Infarto debido a ICT: presencia de un infarto cerebral en TC o RM que haya aparecido dentro de las primeras seis semanas de la hemorragia y no presente en el TC o RM de control realizados 24-48h tras la oclusión del aneurisma (complicación del tratamiento). Las imágenes de hipodensidad en relación con colocación de drenajes ventriculares externos o tras hematomas intraparenquimatosos, no se consideran infartos por ICT.

En los pacientes que no presentaron datos clínicos de ICT, pero en los cuales el seguimiento fue menor a diez días por alta hospitalaria o por fallecimiento, o permanecieron sedados o en coma de otro origen durante más de 10 días tras el inicio de los síntomas, se consideró que no había datos clínicos concluyentes para el diagnóstico de ICT.

El último estudio realizado antes del alta o dentro de las primeras seis semanas de ingreso, si la duración del ingreso era mayor, fue el que se valoró para el diagnóstico de ICT radiológica. En los pacientes que fallecieron antes de 10 días o cuyo último TC se realizó antes de 10 días del inicio de los síntomas y en los que no se encontraron datos de isquemia cerebral, se decidió considerar dicho estudio como no concluyente.

Solo en aquellos pacientes sin datos clínicos ni radiológicos tras diez o más días desde el inicio de los síntomas, se consideró que no habían tenido ICT.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A lo largo del trabajo se realiza un análisis descriptivo de las variables a estudio, tanto para el global de la muestra como en los diversos grupos de estudio. Las variables cualitativas se describirán con su frecuencia y porcentaje. Para las variables cuantitativas se estudia la normalidad mediante el contraste de Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) o el test de Shapiro-Wilk ($n < 50$). En los casos en los que pueda asumirse la normalidad de las variables se describirán con su media, desviación típica, mínimo y máximo. Cuando no sea posible asumir la normalidad de la distribución se describirán mediante la mediana y el rango intercuartílico.

Inicialmente se realiza un estudio sobre la homogeneidad de las características socio demográficas y antecedentes personales entre casos y controles. Para ello se utilizó la prueba T-Student y la prueba Chi-cuadrado.

Se compararon en ambos grupos las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la gravedad del estado clínico al ingreso mediante las escalas Hunt y Hess, Apache y WFNS. Para ello se categorizaron las escalas en dos grupos, considerando en la categoría más grave aquellos pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 3 en las escalas HH y WFNS y mayor o igual a 14 en la escala APACHE. También se comparó los días hasta ingreso, días de estancia en UCI y hospitalaria entre casos y controles y la aparición de complicaciones sistémicas y neurológicas presentadas durante el ingreso. Para estos análisis se utilizó el test Chi-cuadrado y el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se realizó una distinción entre los pacientes que habían presentado infección o no durante el ingreso y se analizó si presentaban diferencias en la estancia en UCI y hospitalaria. Así como la evolución al alta de UCI y alta hospitalaria mediante la escala GOS con dos categorías; buena evolución ($GOS \leq 3$) y mala evolución ($GOS > 3$), y la situación a los 6 meses mediante la escala Rankin de dos categorías; buena evolución ($Rankin \leq 2$) y mala evolución ($Rankin > 2$). Para ello se utilizaron los test Chi-cuadrado y U de Mann-Whitney.

Se estudia el TC convencional, analizando si el número de pruebas realizadas a cada grupo de pacientes presentan diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba T-Student. Se comparan las puntuaciones en la Escala de Fisher en el TC de ingreso y las complicaciones tanto al ingreso como post tratamiento con el test Chi-cuadrado.

Se analiza tanto el diagnóstico del aneurisma como su tratamiento. Para el diagnóstico se analizaron todos los angioTC y DSA realizados. Se describió las diferencias en la indicación de estas técnicas entre casos y controles. Para la detección de aneurisma se estudia la concordancia de estas pruebas mediante el Kappa de Cohen. Respecto al tratamiento del aneurisma se distinguieron a los pacientes según el tratamiento (quirúrgico o endovascular). Se describen las indicaciones para el tratamiento, las complicaciones y el uso de técnicas especiales en cada uno de los tratamientos estudiando diferencias entre casos y controles. También se estudió la edad, la gravedad al ingreso, la estancia y la evolución de los pacientes en función de si habían recibido tratamiento o no. Para ello se utilizó el test Chi-cuadrado, la prueba T-Student y su equivalente no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se estudia la terapia hiperdinámica, el doppler transcraneal y el TCP mostrando las indicaciones y complicaciones de las técnicas y principales características en casos y controles. Se evalúa la fiabilidad del TC de perfusión y de diversas técnicas que detectan la presencia de vasoespasmos, para el diagnóstico de la ICT, determinándose la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VNP) junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Se realiza un análisis uni y multivariante para analizar qué factores socio demográficos y clínicos se desarrollan de manera independiente con el desarrollo de ICT y con la evolución clínica de los pacientes al alta de UCI y hospitalaria, según la puntuación en la escala GOS y la escala Rankin a los 6 meses agrupada en buena evolución o mala evolución como se vio anteriormente. Aquellas variables en las que se obtiene una $p < 0,1$ en el análisis univariante se incluyen en un modelo de regresión logística multivariante. Se presentan los Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza y el p-valor.

Se estudia la mortalidad y sus causas en casos y controles. Para estudiar la supervivencia mediana en función del grupo y del tratamiento utilizado se realizan las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank. También se estudia si la supervivencia de los pacientes se relaciona de manera independiente con variables sociodemográficas y clínicas. Para ello los factores con una $p < 0,1$ en el análisis univariante se incluyen en el modelo de regresión de Cox multivariante. Se indicarán los Hazard Ratio (HR) los intervalos de confianza y el p-valor.

El nivel de significación aceptado para todos los contrastes es 0,05. Todos los contrastes utilizados son bilaterales. Se utilizan los programas SPSS versión 19 y Epidat versión 3.1 para el manejo de los datos.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La base de datos estará protegida según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se solicitó el consentimiento informado a los pacientes o su representante legal o familiares, si este no estaba en condiciones de firmarlo, para su inclusión en el grupo de estudio. Para la solicitud del consentimiento se siguieron los siguientes pasos: a) informar verbalmente a los representantes/familiares presentes de la intención de incluir al paciente en el estudio en un entorno tranquilo y de forma empática, b) obtener el consentimiento escrito de los familiares o representantes del paciente,

entregándoles una hoja de información específica, c) cuando la situación clínica del paciente lo permitía, se le informó de su inclusión en el estudio.

No se solicitó el consentimiento de los pacientes del grupo control porque se trata de un grupo histórico, en el que en un importante número de pacientes han fallecido o resultan difíciles de localizar. El acceso y tratamiento de los datos clínicos de estos pacientes se realizó de forma disociada conforme a las condiciones obligadas por la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; la Ley 3/2005, modificación de la Ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes; y el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica, así como lo relativo al cumplimiento de la Ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal. Tras el diseño del estudio se publicó una nueva ley de protección de datos (Ley orgánica 3/2018 de 5 de diciembre), que también se cumple en el estudio.

La base de datos obtenida de los pacientes del grupo de estudio fue codificada, siendo el investigador principal el responsable de la conservación y custodia de la misma.

La base de datos del grupo control será anonimizada. Una vez finalizado el periodo de estudio, en caso de que se utilicen los datos para estudios posteriores, todos los datos serán anonimizados.

El estudio se realizó de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica, los principios de la declaración de Helsinki y siguiendo las normas de buena práctica clínica.

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

3.8.1 Aprobación del comité de ética

Se envió el protocolo de estudio para su aprobación al Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia, obteniéndose una evaluación positiva, con fecha 13 de febrero de 2014. (Código de Registro: 2014/044. Ver Anexo IV).



4 RESULTADOS

4.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Durante los periodos de estudio (del 1 de abril de 2011 al 30 de junio de 2013, grupo de control y del 1 de abril de 2014 al 30 de junio de 2016, grupo de casos), ingresaron en el servicio 272 pacientes con el diagnóstico de HSA no traumática, 116 durante el periodo de control y 156 durante el periodo de recogida de casos. De ellos, 15 fueron debidos a sangrado por fístulas u otro tipo de malformaciones arteriovenosas. En 53 no se encontró la causa del sangrado, de ellos, 33 cumplían criterios radiológicos de HSA perimesencefálica y en dos pacientes no se completó el estudio radiológico. Un total de 204 hemorragias fueron producidas por rotura de un aneurisma (81 en el grupo control y 123 en el grupo de casos). De ellas, 10 casos del grupo control y 8 del grupo de casos, se descartaron por diversos motivos (Figura 2). Finalmente, se recogieron 186 pacientes, 71 en el grupo control y 115 en el grupo de casos.

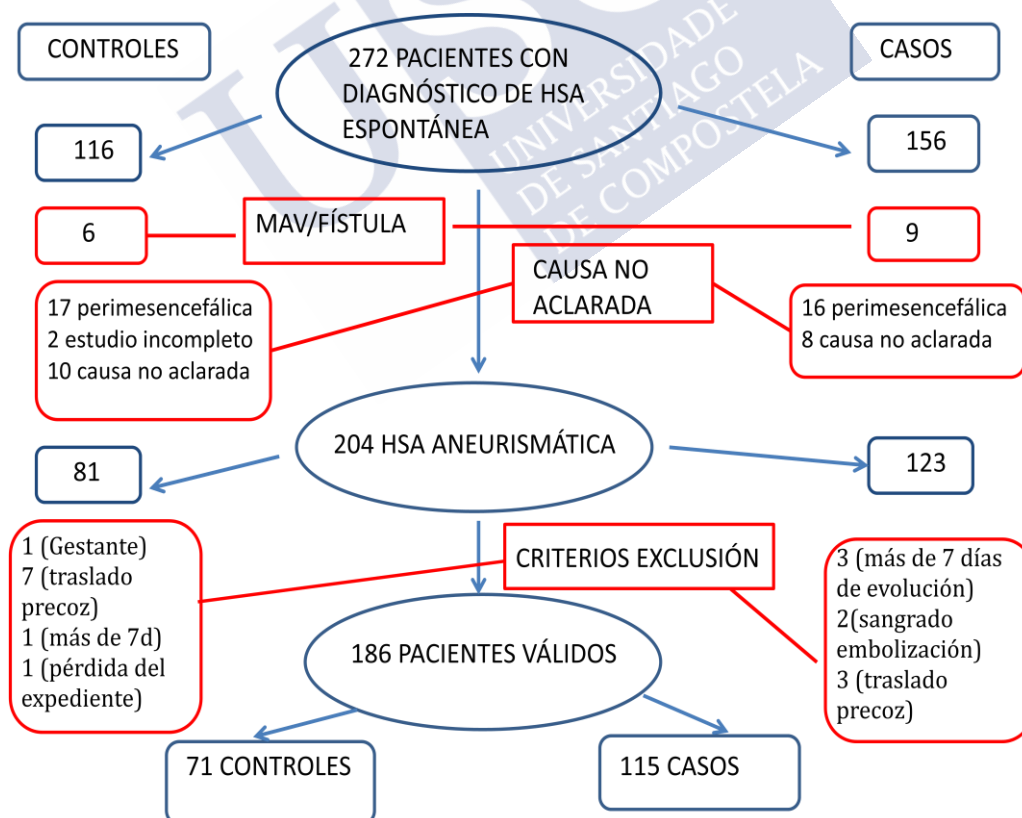


Figura 2: Selección de pacientes

4.2 DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTECEDENTES

El 71% de los pacientes eran mujeres, sin que hubiese diferencias significativas entre el grupo control y el de casos. La edad media fue de 56,5 años (ds 13,8), con un rango entre 27 y 83 años, de nuevo sin diferencias entre ambos grupos (Tabla 1).

TABLA 1: Datos demográficos

	Total	Casos	Controles	p
Mujeres (%)	132 (71,0)	80 (69,6)	52 (73,2)	0,622
Edad media (ds)	56,5 (13,8)	56,4(14,1)	56,6(13,4)	0,893
Rango edad	27-83	27-83	29-83	

El 44% de los pacientes presentaba antecedentes de tabaquismo y el 37% de HTA. Además, el 31% tenían dislipemia. Otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de aneurismas que se encuentran recogidos en la literatura, como poliquistosis o enfermedades del colágeno, fueron muy infrecuentes. Sólo un 2,7% tenían familiares en primer grado con historia de HSA y el 3,8% habían tenido un episodio previo de HSA aneurismática (Tabla 2).

TABLA 2: Factores de riesgo

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
HTA	69 (37,1)	26 (36,6)	43 (37,4)	0,916
Tabaquismo	82 (44,1)	30 (42,3)	52 (45,2)	0,692
Alcoholismo	11 (5,9)	5 (7,0)	6 (5,2)	0,751
Dislipemia	58 (31,2)	21 (29,6)	37 (32,2)	0,710
Cocaína	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	1,000
Poliquistosis renal	3 (1,6)	2 (2,8)	1 (0,9)	0,559
Enfermedades colágeno	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	1,000
Historia familiar de HSA	5 (2,7)	1 (1,4)	4 (3,5)	0,651
HSA previa	7 (3,8)	3 (4,2)	4 (3,5)	0,483

Tuvimos 7 casos (6 pacientes) en que el paciente había tenido al menos un episodio previo de HSA. Dos de estos episodios sucedieron en el mismo paciente, que formó parte del grupo de controles en su segunda hemorragia y del grupo de casos en su tercer episodio. En este caso, cada episodio se produjo por sangrado de un aneurisma diferente. En otros 3 pacientes el segundo episodio fue producido por un aneurisma diferente del primero. En un único caso se produjo resangrado por la misma lesión separado unos dos meses del primer episodio, tratándose de un aneurisma que no se pudo cerrar completamente en el primer intento y que estaba pendiente de finalizar el tratamiento. En el otro caso, se produjo un

resangrado masivo un año después del primer episodio, pero la situación clínica era tan grave, que no se completó el estudio para ver si existía otro aneurisma además del tratado previamente.

No encontramos diferencias entre casos y controles en ninguno de los factores de riesgo recogidos.

4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

El síntoma clínico cardinal fue la cefalea que apareció con mayor frecuencia en el grupo control ($p=0,002$). El deterioro de consciencia al ingreso fue más frecuente en el grupo de casos ($p=0,039$). En el resto de las manifestaciones no se encontraron diferencias significativas (Tabla 3).

TABLA 3: Manifestaciones clínicas

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
Cefalea	152 (81,7)	66 (93,0)	86 (74,8)	0,002
Náuseas/vómitos	95 (51,1)	36 (50,7)	59 (51,3)	0,937
Deterioro de consciencia	86 (46,2)	26 (36,6)	60 (52,2)	0,039
Síncope	66 (35,5)	21 (29,6)	45 (39,1)	0,186
Focalidad neurológica	24 (12,9)	9 (12,7)	15 (13,0)	0,942
Convulsiones	23 (12,4)	5 (7,0)	18 (15,7)	0,083

Aunque un mayor porcentaje de pacientes del grupo de casos presentaban puntuaciones más altas tanto en el APACHE II, en la escala de WFNS, que, en el grupo de controles, las diferencias no alcanzaron significación estadística (Tabla 4).

Tabla 4: Escalas de gravedad

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
HH ≥ 3	102 (54,8)	35 (49,3)	67 (58,3)	0,233
APACHE ≥ 14	78 (41,9)	24 (33,8)	54 (47,0)	0,077
WFNS \geq III	67 (36,0)	20 (28,2)	47 (40,9)	0,080

4.3.1 Complicaciones sistémicas

Un 77,4% de los pacientes presentaron complicaciones sistémicas. En conjunto fueron más frecuentes en el grupo de casos ($p=0,012$), si bien separadas por los diferentes tipos que se analizaron, no se alcanzó significación estadística en ninguna de ellas. Las más frecuentes fueron la necesidad de ventilación mecánica durante más de 24h (50,0%), es decir, más allá

del periodo perioperatorio inmediato, y las complicaciones infecciosas: 36,6% desarrollaron neumonía asociada a ventilación mecánica y 41,4% infecciones a otros niveles, sin incluir el sistema nervioso central que se analiza entre las complicaciones neurológicas. Otras complicaciones que se recogieron fueron hiponatremia (28,0%) y diabetes insípida (9,7%). Fueron frecuentes las complicaciones cardiovasculares: un 19,4% presentaron shock con necesidad de aminas presoras; 18,3% precisaron antihipertensivos endovenosos en algún momento de su ingreso, el 20,0% presentaban alteraciones de la repolarización en el ECG, el 26,7% tenían elevación significativa de la cTnI ($>0,5\mu\text{g/L}$) y el 4,8% edema agudo de pulmón (Tabla 5).

Tabla 5: Complicaciones sistémicas

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
Ventilación mecánica	93 (50,0)	31 (43,7)	62 (53,9)	0,174
Hiponatremia	52 (28,0)	23 (32,4)	29 (25,2)	0,289
Diabetes insípida	18 (9,7)	5 (7,0)	13 (11,3)	0,340
Shock	36 (19,4)	15(21,1)	21 (18,3)	0,631
Uso de antihipertensivos endovenosos	34 (18,3)	11 (15,5)	23 (20,0)	0,440
Alteraciones ECG	37 (20,1)	13 (18,3)	24 (2,2)	0,629
Elevación troponina	50 (30,3)	13 (23,6)	37 (33,6)	0,188
Edema pulmonar	9 (4,8)	3 (4,2)	6 (5,2)	1,000
Neumonía VM	68 (36,6)	20 (28,2)	48 (41,8)	0,062
Otras infecciones	77 (41,4)	24 (33,8)	53 (46,1)	0,098
Total pacientes con complicaciones sistémicas	144 (77,4)	48 (67,6)	96 (83,5)	0,012

Tabla 6: Relación entre infecciones y duración de estancia en UCI y hospitalaria.

		Sin infección (n=76)	Con infección (n=110)	p
Estancia UCI (días)	Mediana	8,0	21,0)	<0,001
	Rango intercuartílico	6,0-13,0	14,0-32,0	
Estancia Hospital (días)	Mediana	16,0	30,5)	<0,001
	Rango intercuartílico	13,0-20,0	21,8-56,0	

El desarrollo de infección se acompañó de un aumento de la estancia en UCI y hospitalaria (Tabla 6), así como de un peor pronóstico neurológico al alta de UCI y del hospital y a los 6 meses (Tabla 7).

Tabla 7: Evolución al alta de UCI, hospitalaria y a los seis meses, de pacientes con y sin infección.

	Total (%)	Sin infección (%)	Con infección (%)	p
GOS ALTA UCI ≤ 3	70(37,6)	14 (18,4)	56 (50,9)	<0,001
GOS ALTA HOSP ≤ 3	67(36,0)	14 (18,4)	53(48,4)	<0,001
RANKIN 6M* ≥ 3	70 (38,5)	14 (18,4)	56 (52,8)	<0,001

*Datos de 182 pacientes

4.3.2 Complicaciones neurológicas

El 75,3% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación neurológica, sin diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 8). La complicación más frecuente fue la aparición de datos de isquemia cerebral tardía, que sucedió en el 46,2% de los pacientes. Un 44,1%, permanecieron en coma durante más de 24 horas, secundariamente a la propia hemorragia o en relación con la aparición de complicaciones posteriores.

Un total de 42 pacientes presentaron resangrado, tres de ellos tuvieron un tercer episodio de sangrado. En la mitad de estos pacientes (17 casos y 4 controles) el nuevo episodio de hemorragia sucedió en las primeras 24 horas tras el ingreso, y otro caso más, en el segundo día. En 8 casos en los que no se hizo tratamiento del aneurisma en la fase aguda, se produjo sangrado más allá del 7º día. De ellos, 6 fallecen a consecuencia del segundo sangrado, otro sobrevive, y se llega a clipar el aneurisma, presentando sangrado intraoperatorio y queda en pésima situación clínica y únicamente uno de estos pacientes se recupera y es tratado de modo diferido en otro centro, con buena evolución posterior. En 12 pacientes se produce sangrado durante el tratamiento del aneurisma, 5 de ellos durante embolización y 8 durante el clipaje quirúrgico. Uno de estos había tenido además resangrado en las primeras 24 horas del ingreso. Sólo dos pacientes presentaron sangrado tras el procedimiento de embolización, uno en menos de 24 horas y otro a los 15 días.

Un 28,0% de los pacientes, desarrolló hidrocefalia aguda, que fue más frecuente en el grupo de casos ($p=0,049$). Se colocó un drenaje ventricular externo (DVE) en el 37,1% de los pacientes, con mayor frecuencia en el grupo de casos ($p=0,048$). El motivo de la colocación del drenaje no fue solo la hidrocefalia, sino que también se utilizó para monitorización y control de la presión intracraneal, lo que ocurrió en 24 (12,9%) pacientes (8 del grupo de controles y 16 del grupo de casos). A 7 de los pacientes con datos de hidrocefalia aguda no se les colocó DVE. Además, 34 pacientes (18,3%), presentaron datos de hidrocefalia crónica, siendo necesaria la colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal en 25 (13,4%).

En 56 pacientes (30,1%) objetivamos hipertensión intracraneal, medida mediante DVE (22 casos) o mediante sensor de presión intracraneal (PIC) intraparenquimatoso. Se utilizaron diversas medidas para el control de la PIC, incluyendo la evacuación de LCR si era posible, la evacuación de hematomas si estaba indicada (20 casos), la terapia hiperosmolar, con especial atención al mantenimiento de una volemia adecuada. En 23 casos se realizó craniectomía descompresiva, en 18 de ellos durante la cirugía de evacuación de un hematoma, y en 5 casos únicamente para control de la PIC. En 13 casos, se realizó hipotermia como medida de rescate para el control de la PIC, en 11 de ellos tras craniectomía descompresiva.

Un total de 17 pacientes desarrolló como complicación una infección del sistema nervioso central. En 14 casos se trató de una ventriculitis, y tres (dos del grupo control y 1 del grupo de casos) presentaron infección de la herida quirúrgica.

En 6 pacientes se diagnosticó estatus bioeléctrico.

Tabla 8: Complicaciones neurológicas.

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
Coma persistente	82 (44,1)	31 (43,7)	51 (44,3)	0,927
Resangrado	42 (22,6)	14 (19,7)	28 (24,3)	0,362
ICT	86 (46,2)	33 (46,5)	53 (46,1)	0,958
Hidrocefalia aguda	52 (28,0)	14 (19,7)	38 (33,0)	0,049
DVE	69 (37,1)	20 (28,2)	49 (42,6)	0,048
Hidrocefalia crónica	34(18,3)	14 (19,7)	20 (17,4)	0,690
Válvula VP	25 (13,4)	9 (12,7)	16 (13,9)	0,810
Hipertensión IC	56(30,1)	17 (23,9)	39(33,9)	0,150
Hematoma intraparenquimatoso intervenido	21 (11,3)	10(14,1)	11 (9,6)	0,344
Craniectomía descompresiva	24 (12,9)	11 (15,5)	13 (11,3)	0,408
Hipotermia	13 (7,0)	6 (8,5)	7 (6,1)	0,564
Infección SNC	17 (9,1)	6 (8,5)	11 (9,6)	0,798
Estatus epiléptico	6 (3,2)	2 (2,8)	4 (3,5)	1,000
Muerte encefálica	24 (12,9)	11 (15,5)	13 (11,3)	0,408
Total pacientes con complicaciones neurológicas	140 (75,3)	50 (70,4)	90 (78,3)	0,229

4.3.3 Duración del ingreso

El promedio del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI fue similar en ambos grupos. La duración del ingreso en UCI y hospitalaria fue mayor en el grupo de casos que en el grupo control (Tabla 9).

Tabla 9: Tiempo desde inicio de los síntomas hasta el ingreso en UCI y duración del ingreso (días).

		Total	Casos	Controles	p
Tiempo hasta ingreso (días)	Mediana	0,0	0,0	0,0	0,305
	Rango intercuartílico	0-1	0-1	0-1	
Estancia UCI (días)	Mediana	14,0	17,0	10,0	0,002
	Rango intercuartílico	8,0-23,3	10,0-25,0	7,0-21,0	
Estancia Hospital (días)	Mediana	22,5	25,0	18,0	0,034
	Rango intercuartílico	14,0-39,3	16,0-44,0	14,0-32,0	

4.4 TC CONVENCIONAL

En total, durante el periodo de estudio, se realizaron 1122 TCs craneales sin contraste, 705 en los pacientes del grupo de casos, con un promedio de 6,1 (ds 2,9, rango 1-16) estudios por paciente y 417 en el grupo de controles, con promedio de 5,9 (ds 4,1; rango 1-23). Esta diferencia estuvo próxima a la significación estadística ($p=0,074$). De ellos, 186 estudios se realizaron para el diagnóstico inicial, 140 para el control del tratamiento de cierre del aneurisma, 32 por sospecha de ICT, 194 por sospecha de complicaciones de diversa índole y 399 por otros motivos como controles evolutivos o al mismo tiempo que pruebas con contraste (Tabla 10). Un total de 171 estudios en otros tantos pacientes fueron considerados adecuados para la detección de ICT radiológica (ver diagnóstico de infarto asociado a ICT en el apartado 3.7.4).

Tabla 10: Indicaciones del TC convencional.

	Total (%) (n= 1122)	Controles (%) (n= 417)	Casos (%) (n= 705)
Ingreso	186 (16,6)	71 (17,0)	115(16,3)
Control tratamiento	140 (12,5)	47 (11,9)	93 (13,2)
Sospecha ICT	32 (2,9)	23 (5,9)	9 (1,3)
Complicaciones	194 (17,3)	71 (17,0)	123 (17,4)
Control 6 semanas	171 (15,2)	64 (15,3)	107 (15,2)
Otros	339 (35,6)	141 (33,8)	258 (36,6)

Al ingreso se realizó TC craneal que fue diagnóstico en todos los pacientes, sin necesidad de realizar punción lumbar en ningún caso. En 12 (6,5%) pacientes el primer TC se realizó más de 72 horas después del inicio de los síntomas. En los demás casos se recogió la puntuación en la escala de Fisher (Figura 3). No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles (Tabla 11).

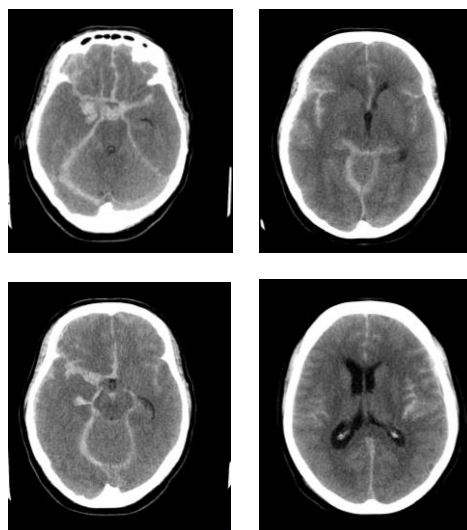


Figura 3: TC en paciente con extensa HSA, puntuación 4 en la escala de Fisher

Tabla 11: Puntuación en la escala de Fisher en el TC de ingreso.

	Total (%) (n= 174)	Controles (%) (n= 63)	Casos (%) (n= 111)	p
Fisher 2	19 (10,9)	11 (17,5)	8 (7,2)	0,079
Fisher 3	88 (50,6)	27 (42,8)	61 (54,9)	
Fisher 4	67 (38,5)	25 (39,7)	42 (37,8)	

Se recogió la presencia de hematoma intraparenquimatoso, hemorragia intraventricular, edema cerebral, hidrocefalia, desviación de la línea media >5 mm. La presencia de desviación de la línea media fue más frecuente en los pacientes del grupo control ($p= 0,036$), y la hidrocefalia en el grupo de casos ($p= 0,029$). No se encontraron diferencias significativas respecto a las demás complicaciones, si bien, en el caso de hemorragia intraventricular, la diferencia casi fue significativa, con mayor incidencia en el grupo de casos ($p= 0,053$) (Tabla 12).

TABLA 12: Complicaciones en el TC de ingreso.

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
Hematoma intraparenquimatoso	54 (29,0)	23 (32,4)	31 (27,0)	0,427
Edema	40 (21,5)	15 (20,8)	25 (21,9)	0,859
Hemorragia intraventricular	37 (20,0)	9 (12,7)	28 (24,3)	0,053
Desviación línea media >5 mm	14 (7,5)	9 (12,7)	5 (4,3)	0,036
Hidrocefalia	39 (21,0)	9 (12,7)	30 (26,1)	0,029

4. RESULTADOS

A 138 pacientes (47 en el grupo de controles y 91 en el grupo de casos), se les realizó al menos un TC en las primeras 48 horas tras el tratamiento del aneurisma para descartar complicaciones relacionadas con el mismo. Aparecieron datos de isquemia en 30,7% de los estudios y hematoma en 9,3%, sin diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 13). En la figura 4, presentamos las imágenes de TC de un paciente con resangrado durante el procedimiento

Tabla 13: Complicaciones en el TC postratamiento.

	Total (%) (n=138)	Controles (%) (n= 47)	Casos (%) (n= 91)	p
Isquemia	43 (30,7)	16 (34,0)	27 (29)	0,544
Hematoma	13 (9,3)	3 (6.4)	10 (10,8)	0,543

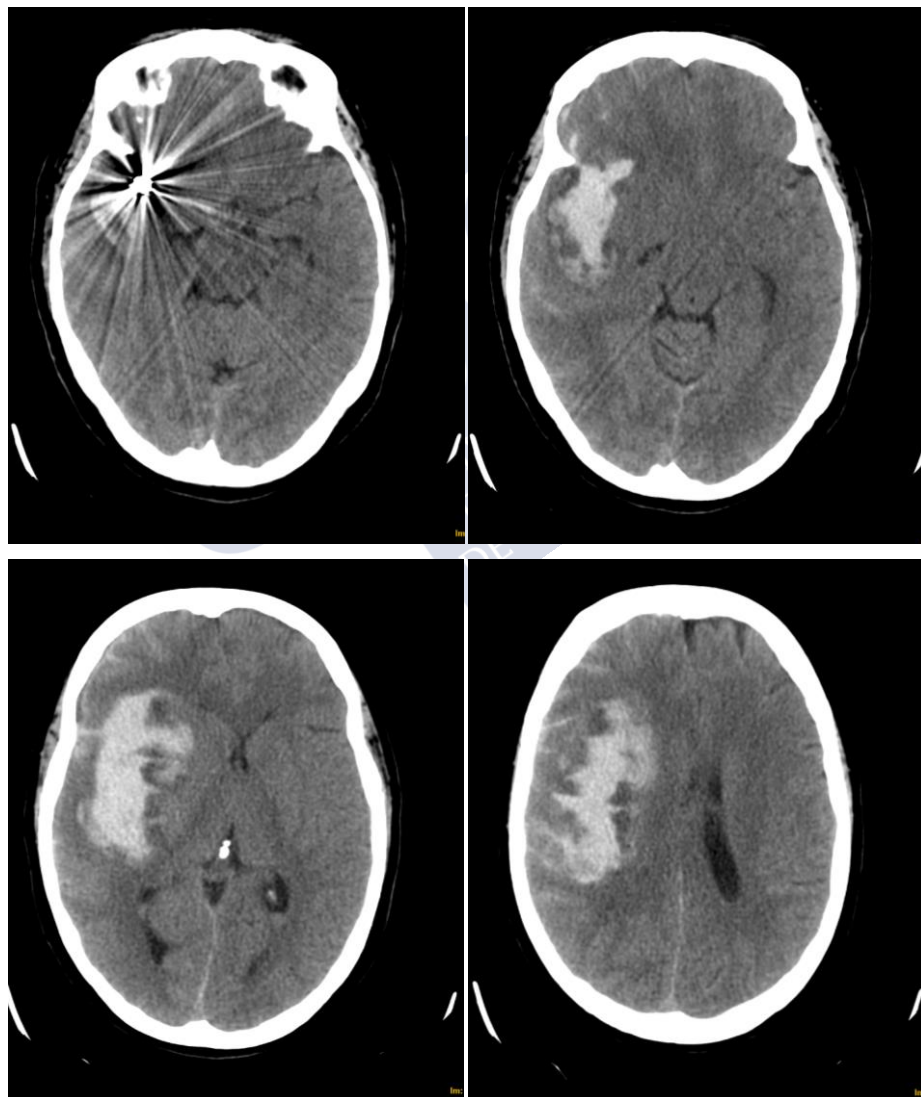


Figura 4: Resangrado durante el procedimiento de embolización con coils de un aneurisma en la ACM.

4.5 DIAGNÓSTICO DEL ANEURISMA

Al ingreso se realizó angioTC para el diagnóstico del aneurisma en 102 pacientes del grupo de casos y en 51 del grupo de controles. El angioTC fue negativo en 3 pacientes, pero la arteriografía confirmó el diagnóstico, si bien en uno de ellos fue necesario un segundo estudio. El diagnóstico definitivo se realizó mediante arteriografía cerebral de cuatro vasos (DSA) en todos los pacientes excepto 8 del grupo de casos y otros 8 del grupo de controles. En todos ellos se aceptó el diagnóstico mediante angioTC, excepto en un único caso del grupo de controles al que tampoco se realizó angioTC, objetivándose el aneurisma mediante observación directa durante cirugía de urgencia. A dos pacientes, uno en cada grupo, fue necesario realizarles dos arteriografías para llegar al diagnóstico, uno de ellos tenía un angioTC también negativo y en el otro caso no se había realizado angioTC.

4.5.1 AngioTC

Se realizaron 310 estudios, el 72,2% de ellos, en los pacientes del grupo de casos. Se le hizo al menos un estudio a 113 (98,3%) de los pacientes del grupo de casos, frente a 58 (81,7%) del grupo de controles, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$).

El protocolo de actuación durante el periodo de estudio recogía la realización de angioTC al ingreso, lo que se hizo en 102 (88,7%) de los pacientes, y entre el 5-7º día (“por protocolo”), lo que se llevó a cabo en 93 casos (80,9%).

Tabla 14: Indicación de angioTC

	Total (%) (n= 310)	Controles (%) (n= 86)	Casos (%) (n= 224)	p
Ingreso	153 (49,4)	51 (59,3))	102 (45,5)	<0,001
Protocolo	93 (30,0)	0 (0,0)	93 (41,5)	
Sospecha vasoespasma	21 (6,8)	13 (15,1))	8 (3,6)	
Control vasoespasma	23 (7,4)	9 (10,5)	14 (6,3)	
Otros	20 (6,5)	13 (15,1)	7 (3,1)	

Los angioTC “por protocolo”, solo se hicieron en el grupo de casos. En la tabla 14, se recogen las indicaciones para las pruebas realizadas en cada grupo. En 91 (21 controles y 70 casos) de los estudios se detectó vasoespasma, sin que se encontrasen diferencias significativas entre casos y controles ($p = 0,237$), a pesar de que en los controles fue más frecuente la realización de esta prueba por sospecha de vasoespasma o para control de este.

En la figura 5, se recogen una imagen con una reconstrucción tridimensional de un estudio de angioTC

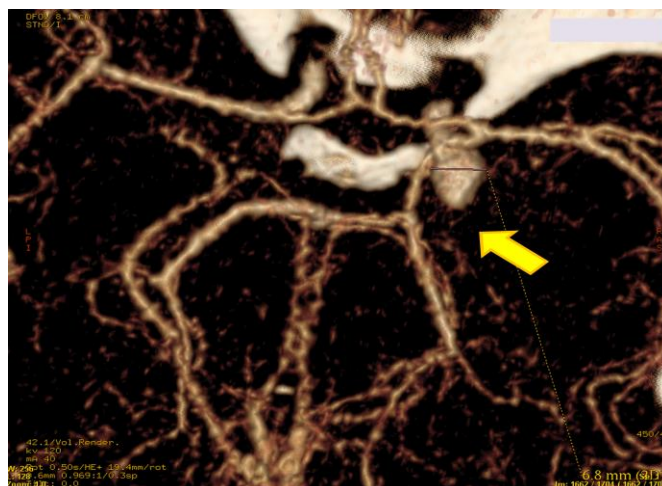


Figura 5: Reconstrucción en tres dimensiones de un angioTC que muestra un aneurisma en la arteria comunicante posterior derecha

4.5.2 Arteriografía digital de sustracción (DSA)

Se realizaron 225 estudios en 170 pacientes, 91 en el grupo control y 134 en el grupo de casos. En 8 pacientes de cada grupo no se realiza ninguna arteriografía. Las indicaciones para la realización de la arteriografía se recogen en la tabla 15. En 97 pacientes se hizo durante el mismo procedimiento el diagnóstico y el tratamiento del aneurisma, mientras que se realizaron 32 procedimientos solo para tratamiento del aneurisma. En tres pacientes se realizaron dos procedimientos para tratamiento de este o diferente aneurisma. Además de para el diagnóstico y/o tratamiento del aneurisma culpable, se realizaron 20 arteriografías, 17 de las cuales fueron para control tras tratamiento quirúrgico, una para control tras tratamiento de un aneurisma y decisión de tratamiento del segundo, y dos previos a tratamiento quirúrgico demorado, para valorar cambios en el tamaño del aneurisma responsable.

Tabla 15: Indicación de arteriografía.

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
Diagnóstico	76 (33,8)	34 (37,4)	42 (31,3)	0,078
Tratamiento	32 (14,4)	14 (15,4)	18 (13,4)	
Ambos	97 (43,1)	31 (34,1)	66 (49,3)	
Otros	20 (8,9)	12 (13,2)	8 (6,0)	

De las 171 arteriografías realizadas al ingreso con finalidad diagnóstica o de diagnóstico y tratamiento, 64 en el grupo de controles y 107 en el grupo de estudio, se encontró, al menos, un aneurisma en 169 estudios. En dos pacientes, uno de cada grupo no se encontró aneurisma en el estudio inicial. Los aneurismas se localizaron en territorio carotídeo en 153 pacientes (96 casos y 57 controles), y en territorio vertebro-basilar en 16 (10 casos y 6 controles).

En la figura 6, se presenta una reconstrucción en tres dimensiones de un estudio arteriográfico.

En 52 pacientes, 22 del grupo de controles y 30 del grupo de casos, se encontraron uno o más aneurismas co-incidentales. En un paciente del grupo de estudio se encontraron 5 aneurismas.

La correlación del angioTC con la arteriografía para el diagnóstico del aneurisma fue excelente ($k = 0,91$, IC 95% 0,80-1,00). De los 153 pacientes a los que se hicieron ambas pruebas al ingreso, en solo tres casos con angioTC negativo, la arteriografía detectó aneurisma



Figura 6: reconstrucción en tres dimensiones de una DSA. Se aprecia un aneurisma en la arteria comunicante anterior.

4.6 TRATAMIENTO DEL ANEURISMA

El tratamiento de elección del aneurisma en nuestro centro es el cierre con coils mediante técnica endovascular, que se llevó a cabo en 121 pacientes. En 42 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico. En cuatro pacientes del grupo de estudio se realizaron ambos abordajes por fracaso de la primera técnica utilizada. En dos de ellos primero se intentó embolización. Uno fracasó completamente y en otro se consiguió únicamente cierre parcial del aneurisma, y presentó un episodio de resangrado que obligó a evacuación quirúrgica de un hematoma y clipaje de la lesión. En los otros dos, se intentó, en primer lugar, el tratamiento quirúrgico. En uno de ellos no se logró visualización correcta de los vasos aferentes, y se optó por finalizar la cirugía sin poder colocar clips vasculares. En un segundo tiempo, se realizó un procedimiento endovascular, colocando un dispositivo tipo flow-diverter para el cierre de la lesión. En el otro caso, solo se consiguió cierre parcial del aneurisma, completándose el tratamiento mediante coils en un segundo tiempo. Estos cuatro pacientes se excluyeron del análisis comparativo entre ambos tratamientos.

En 19 pacientes (9 casos y 10 controles), no se pudo tratar el aneurisma causante del sangrado. El motivo fue el mal estado clínico en 13 pacientes, en 4 se debió a las características del aneurisma, que lo hacían no abordable por las técnicas disponibles, un paciente presenta muerte encefálica en pocas horas por resangrado y en otro caso, se decide tratamiento quirúrgico en otro centro tras tres semanas de evolución.

4. RESULTADOS

En 44 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico. El motivo más frecuente por el que se escogió esta técnica fue que se consideró que el aneurisma no era susceptible de cierre por técnica endovascular, y en los demás se realizó el cierre del aneurisma durante la cirugía para evacuación de un hematoma (Tabla 16).

El tratamiento quirúrgico fue fallido en 3 pacientes (6,5%), dos de los cuales fueron después sometidos a embolización y fue parcial en 8 pacientes (17,4%), lográndose una oclusión completa en el resto de los casos (76,1%).

Tabla 16: Indicaciones para el tratamiento quirúrgico.

	Total (n= 44)	Casos (%) (n= 26)	Controles (%) (n= 18)	p
No embolizable	36 (81,8)	22 (84,6)	14 (77,8)	0,258
Cirugía urgente	8 (18,2)	4 (15,4)	4 (22,2)	

Aparecieron complicaciones en relación con la cirugía en 28 pacientes (60,9%), incluyendo desarrollo de isquemia/infarto, resangrado intraoperatorio, clipaje arterial transitorio prolongado (más de cinco minutos), aparición de hematoma postquirúrgico, desarrollo de hipertensión intracraneal o reintervención en relación con alguna de estas complicaciones. En 6 de los pacientes que precisaron nueva cirugía, se realizó craniectomía descompresiva, por infarto masivo (33,3%) o con evacuación de un hematoma (33,3%). Un total de 4 pacientes desarrollaron infarto cerebral masivo por oclusión vascular durante la cirugía. No se encontraron diferencias entre casos y controles respecto al desarrollo de estas complicaciones (Tabla 17).

Tabla 17: Complicaciones del tratamiento quirúrgico.

	Total (%) (n= 44)	Casos (%) (n= 26)	Controles (%) (n= 18)	p
Isquemia/infarto	23 (50,0)	16 (57,1)	7 (38,9)	0,182
Hipertensión intracraneal	12 (26,1)	7(25)	5 (27,8)	0,834
Resangrado	8 (17,9)	5 (17,9)	3 (16,7)	0,615
Clipaje arterial prolongado	7 (15,2)	3(10,7)	4 (22,2)	0,712
Reintervención	7 (15,2)	5 (17,9)	2 (11,8)	0,812
Nuevo hematoma	4 (8,7)	2 (7,1)	2 (11,1)	1,000
Total de pacientes con complicaciones	28 (60,9)	18 (64,3)	10 (55,6)	0,554

La embolización con coils se realizó en 125 pacientes, en dos de ellos se había intentado previamente tratamiento quirúrgico como ya hemos referido. Se consiguió una oclusión satisfactoria en 111 pacientes (88,8%), aunque en 14 (11,2%) quedó un remanente del cuello del aneurisma. En 13 (10,4%) la oclusión fue incompleta y solo en 1(0,8%) caso no se consiguió posicionar ningún coil. No hubo diferencias entre casos y controles respecto a los resultados de la embolización (p= 0,496)

En 44 (35,2%) se presentó alguna complicación por el procedimiento, incluyendo resangrado, malposición de un coil, aparición de vasoespasma durante el procedimiento, embolismo arterial, aparición de infarto en el TC. Cuatro pacientes presentaron complicaciones relacionadas con la canalización vascular o con la infusión de contraste iodado (Tabla 18).

Tabla 18: Complicaciones del tratamiento endovascular

	Total (%) (n= 125)	Controles (%) (n= 43)	Casos (%) (n= 82)	p
Resangrado	8 (6,4)	2 (4,7%)	6 (7,3)	0,714
Malposición coil	12 (9,6)	6 (15,0)	6 (7,3)	0,337
Vasoespasma intraprocedimiento	8 (6,4)	3 (7,0)	6 (6,1)	1,000
Embolismo arterial	12 (9,6)	5 (11,6)	7 (8,5)	0,750
Infarto postprocedimiento	20 (16,0)	9 (20,9)	11 (13,4)	0,276
Complicaciones sistémicas	4 (3,2)	2 (4,7)	2 (2,4)	0,607
Total pacientes con complicaciones	44 (35,2)	19 (44,2)	25 (30,5)	0,128

En el 44% de los pacientes se utilizó heparina endovenosa durante el procedimiento. La embolización arterial durante el procedimiento, se manejó con antiagregantes intraarteriales, en concreto tirofiban, que se administró en 9 pacientes, y/o trombectomía mecánica en 6 de los casos.

En 23 (18,4%) pacientes se usaron técnicas especiales, incluyendo balón de remodelado, stent y dispositivo flow-diverter (Tabla 19).

Tabla 19: uso de técnicas especiales de tratamiento endovascular.

	Total (%) (n= 125)	Controles (%) (n= 43)	Casos (%) (n= 82)	p
Uso técnicas especiales	23 (18,4)	7 (16,3)	16 (19,5)	0,658
Balón remodelado	16 (69,9)	5 (71,4)	11 (68,8)	1,000
Stent	1 (5,6)	1 (16,6)	0 (0,0)	0,333
Flow-diverter	3 (15,8)	0 (0,0)	3 (21,4)	0,530

La mitad de los pacientes en los que se usó balón de remodelado presentaron algún tipo de complicación. En 6 de ellos se produjo protrusión de alguna espira en la luz arterial, que en 2 casos se acompañó de trombosis intraarterial durante el procedimiento, lo que obligó al uso de tirofiban intraarterial. En uno de estos casos se produjo un episodio de sangrado masivo periprocedimiento. En otro paciente se produjo un pequeño infarto probablemente por tromboembolismo y en el último apareció un pequeño sangrado. También se presentaron

4. RESULTADOS

complicaciones trombóticas en dos de los tres pacientes en los que se intentó colocación de dispositivo flow-diverter, recibiendo así mismo tirofiban intraarterial. En uno de estos pacientes no se logró colocar el dispositivo, realizándose únicamente embolización convencional, con cierre parcial del aneurisma.

En 3 (2,4%) pacientes se optó por la oclusión del vaso portador como única técnica posible para el cierre de la lesión. En dos de estos casos se produjo cierre de la arteria vertebral portadora del aneurisma y en el tercero, cierre de la carótida interna proximal, si bien no se consiguió cierre completo de la lesión que se continuaba rellenando por la arteria comunicante posterior.

Cuando el aneurisma se cerró mediante técnica endovascular, la demora de tratamiento respecto a la fecha de ingreso fue menor que en los casos que se realizó cirugía ($p= 0,017$) (Tabla 20). No encontramos diferencias en la demora del tratamiento entre casos y controles (Tabla 21).

Tabla 20: Demora del tratamiento del aneurisma según el modo de tratamiento.

	T. Quirúrgico (n = 44)	T. Endovascular (n = 123)	p
Mediana (días)	4,5	1,0	0,017
Rango intercuartílico (días)	2,0-7,0	1,0-1,5	

Tabla 21: Demora de tratamiento del aneurisma en casos y controles.

	Controles (n= 61)	Casos (n= 106).	p
Mediana (días)	1,0	1,0	0,822
Rango intercuartílico (días)	1.0-2,5	1,0-3,0	

Tabla 22: Gravedad al ingreso y tratamiento del aneurisma.

	Total (%)	Sin tratamiento (%)	Con tratamiento (%)	p
GCS	<=8 49 (26,9)	8 (42,1)	41 (25,2)	0,115
	9-12 17(9,3)	3(15,8)	14 (8,6)	
	>=13 116 (63,7)	8 (42,1)	108 (66,3)	
APACHE II	<=14 105 (57,7)	6 (31,6)	99 (60,7)	0,015
	>14 77 (42,3)	13 (68,4)	64 (39,3)	
WFNSS	1-2 111 (61,0)	5 (26,3)	106 (65,0)	0,001
	>= 3 71 (39,0)	14 (73,7)	57 (35,0)	

Los pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento estaban más graves que los que fueron tratados. No encontramos diferencias en la puntuación en la escala GCS, pero si en la escala APACHEII y en la WFNSS (Tabla 22).

Así mismo, los pacientes que no fueron tratados tenían mayor edad (Tabla 23).

Tabla 23: Edad de los pacientes c/sin tratamiento.

	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	p
Sin tratamiento (19)	67,5	11,8	46	83	< 0,001
Con tratamiento (167)	55,2	13,5	27	83	

Los pacientes no tratados tuvieron una menor estancia en UCI ($p=0,023$) y hospitalaria ($p=0,006$) (Tabla 24).

Tabla 24: Estancia en UCI y hospitalaria.

		Mediana (días)	Rango intercuartílico (días)	p
Estancia UCI	Sin tratamiento (19)	12,0	4,0-20,0	0,023
	Con tratamiento (167)	15,0	9,0-24,0	
Estancia Hospitalaria	Sin tratamiento (19)	14,0	5,0-27,0	0,006
	Con tratamiento (167)	24,0	15,0-44,0	

Los pacientes que no fueron tratados presentaron la peor evolución, con menor supervivencia (ver apartado 4.10), peor situación neurológica al alta de UCI, al alta hospitalaria y a los seis meses (Tabla 25).

Tabla 25: Evolución en los pacientes c/s tratamiento del aneurisma.

		Total (%)	Sin tratamiento (%)	Con tratamiento (%)	p
GOS ALTA UCI	≥ 4	113 (62,1)	3 (15,8)	110 (67,5)	<0.001
	≤ 3	69(37,9)	16 (84,2)	53 (32,5)	
GOS ALTA HOSP.	≥ 4	116 (63,7)	3 (15,8)	113(69,3)	<0.001
	≤ 3	66 (33,3)	16 (84,2)	50 (30,7)	
RANKIN 6M	0-2	112 (61,5)	3 (15,8)	109 (66,9)	<0.001
	≥ 3	70 (38,5)	16 (84,2)	54 (33,1)	

El pronóstico fue mejor en los pacientes tratados mediante técnica endovascular que quirúrgicamente, con mejor situación clínica al alta de UCI, al alta hospitalaria y a los seis meses (Tabla 26). No fue posible completar el seguimiento a los seis meses en cuatro pacientes, todos ellos del grupo de tratamiento endovascular.

Tabla 26: Evolución en los pacientes según el modo de tratamiento del aneurisma.

	Total (%)	Tratamiento quirúrgico (%)	Tratamiento endovascular (%)	p
GOS ALTA UCI	>=4 110 (25,8)	21 (50,0)	89(73,6)	0,005
	<=3 53(32,5)	21 (50,0)	32 (26,4)	
GOS ALTA HOSP.	>=4 113 (69,3)	22 (52,4)	91 (75,2)	0,006
	<=3 50(30,7)	20 (47,6)	30 (24,8)	
RANKIN 6M	0-2 107 (67,3)	23 (54,8)	84 (71,8)	0,044
	>= 3 52 (32,7)	19 (45,2)	33 (28,2)	

4.7 DETECCIÓN DE ICT Y TERAPIA HIPERDINÁMICA

La presencia de datos clínicos de ICT, datos de vasoespasma en DTC o pruebas radiológicas (angioTC o DSA) y datos de hipoperfusión en el TCP, bien por separado o bien en una combinación de varias pruebas, determinaron la realización de terapia hiperdinámica.

4.7.1 Doppler Transcraneal

Durante el periodo control el DTC era la técnica de elección para la detección de vasoespasma, realizándose terapia hiperdinámica en aquellos pacientes con criterios de vasoespasma (velocidad media en arteria cerebral media (ACM) >120cm/s). El índice de Lindegaard, solo aparece recogido en 10 pacientes. Otros motivos para iniciar terapia hiperdinámica fueron la aparición de datos clínicos de ICT o de datos radiológicos de vasoespasma, independientemente de las velocidades alcanzadas en la ACM en el DTC.

En el protocolo de actuación clínica, se contemplaba la realización de un DTC en todos los pacientes al ingreso, otro entre el 5-7º día y luego diariamente mientras existiesen datos de vasoespasma. Sin embargo, solo en 9 (7,8%) pacientes se hizo DTC basal (en los 4 primeros días tras el sangrado) y en 29 (25,2%) se hizo estudio entre 5º-7º día, pero solo en 4 (3,5%) pacientes se hicieron ambos estudios. En 22 (19,1%) pacientes se hizo estudio por sospecha de vasoespasma y en 6 (5,2%) para seguimiento de vasoespasma. Finalmente se hizo doppler en más pacientes del grupo de controles que en el de casos (47 pacientes, 66,2% vs 51, 44,3%, p= 0,006).

Se hicieron un total de 159 estudios de DTC en 98 pacientes con un promedio de 1,62 (ds 1,05), rango 1-6. A 47 (66,2%) del grupo control se le hicieron 91 estudios, promedio de 1,9 (ds 1,3) estudios por paciente y 51 (44,3%) del grupo de casos, se les hicieron 68 estudios, promedio 1,3 (ds 0,6). En 56 pacientes no se detectó vasoespasma, en 26 pacientes se detectó

vasoespasmos en uno o varios de los estudios realizados. En los controles se detectó vasoespasmos en 19 (40,4%) de los pacientes a los que se realizó el estudio, y en los casos en 7 (13,7%), alcanzando esta diferencia significación estadística ($p=0,006$). La velocidad media máxima obtenida en alguna de las arterias cerebrales medias fue de 162 cm/s. El índice de Lindegaard fue mayor de 3 solo en dos de los diez pacientes en que se recogió, aunque 6 de ellos tenían una velocidad media en la ACM >120 y se consideró que tenían vasoespasmos. En 16 no se consiguió una ventana adecuada para el diagnóstico (9 grupo de casos, 7 del grupo control). En la mayoría de los estudios, únicamente se insonaron una o ambas arterias cerebrales medias y solo en 17 de ellos se insonaron alguna de las arterias cerebrales anteriores. En ningún caso se hizo estudio del territorio vértebro-basilar.

4.7.2 TC de perfusión (TCP)

En total se hicieron 174 estudios a 111 pacientes. En el grupo de controles se realizaron 5 estudios, a cuatro pacientes, dos en uno de los pacientes, y uno solo en los demás. En todos ellos la indicación fue sospecha de vasoespasmos.

En el grupo de casos se llevaron a cabo 169 estudios en 107 pacientes. En el protocolo de actuación se recogía la realización de TCP al ingreso, lo que se hizo en 57 pacientes (49,7%), y entre el 5-7º día de evolución (“por protocolo”), que se llevó a cabo en 100 de los 115 pacientes (95,7%). En esta prueba hubo un alto cumplimiento del protocolo, ya que, de los restantes 15 pacientes, 7 fallecieron antes del 7º día, y 5 estaban en pésima situación clínica en ese momento. Solo en tres casos (2,6%), no se realizó el TCP entre el 5-7º día sin causa justificada.

En 17 pacientes se hizo TCP sospecha de hipoperfusión, en un momento diferente del determinado por el protocolo, o para control evolutivo tras estudio previo en el que ya se había demostrado esta alteración (Tabla 27).

En 21 de los 174 estudios (12,1%), se produjeron problemas técnicos que impidieron la interpretación de resultados (Tabla 27).

Tabla 27: Indicaciones y resultados del TCP.

	Ingreso (n= 57)	Protocolo (n= 100)	Sospecha/control isquemia (n= 17)	Total (n= 174)
No valorables (%)	10 (17,5)	10 (10,0)	1 (5,9)	21 (12,1)
Hipoperfusión (%)	6 (10,5)	28 (28,0)	5 (29,4)	39 (22,4)
Otras alteraciones* (%)	4 (7,0)	11 (11,0)	0 (0,0)	21 (8,6)
Sin alteraciones (%)	37 (64,9)	51 (51,0)	11 (64,7)	99 (56,9)

*En relación con hematoma o isquemia no relacionada con ICT, o alteraciones de significado incierto

De los 57 estudios realizados al ingreso, únicamente en 4 se apreciaron alteraciones de perfusión relacionadas con la presencia de hematoma intraparenquimatoso, en 6 estudios se produjo aumento de TTM, que en 2 casos se atribuyó a presencia de hipertensión intracraneal. En 10 no se pudo obtener conclusiones por problemas técnicos, y en el resto de los estudios (37) no se encontraron alteraciones significativas en los mapas de FSC, VSC y TTM (Tabla 27). De los 6 casos con alteraciones en el TTM en el TCP inicial, en 3 casos el segundo estudio fue normal, otro paciente solo tiene el primer estudio, ya que falleció en 48 horas y en otros dos casos aparecen datos de ICT en el TCP previsto por el protocolo.

4. RESULTADOS

De los 100 estudios realizados como protocolo, 10 no fueron valorables por diversos problemas técnicos. En 28 de los estudios se encontraron datos de hipoperfusión (prolongación de TTM, con FSC y VSC normales), 8 estudios presentaban alteraciones en relación con hematoma o infarto/isquemia periprocedimiento, 2 tenían datos de hiperemia, en uno aparecía prolongación difusa del TTM de causa no aclarada, y 51 estudios se informaron como normales, pero en 11 de los pacientes acaba apareciendo infarto en el TC convencional (Tabla 27). En las figuras 7- 10 presentamos los mapas de TTM, FSC y VSC de dos pacientes con datos de hipoperfusión.

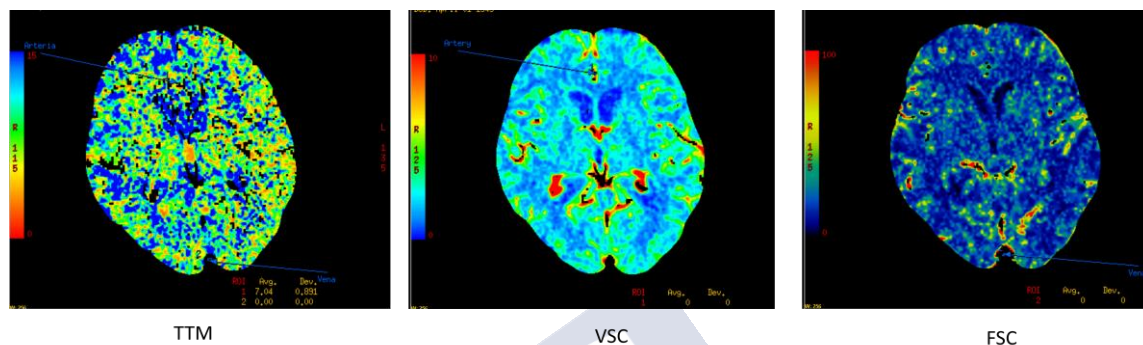


Figura 7: mapas de TTM, VSC y FSC de un paciente con hipoperfusión en hemisferio derecho. Se aprecia la asimetría del color en el mapa de TTM, de localización fronto- parietal. No existe asimetría en los mapas de VSC y FSC

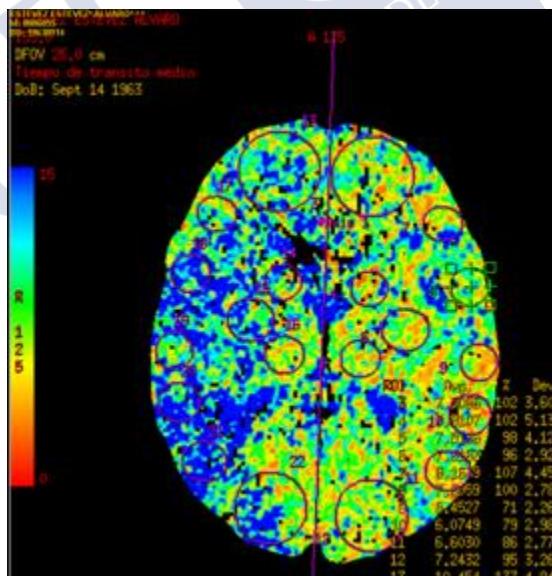


Figura 8: Mapa de TTM con los ROIs colocados. A simple vista se aprecia la asimetría en mapa de color.

	BF	BV	MTT
ROI 1 : Artery			
Avg	0.0	0.0	0.0
ROI 2 : Vein			
Avg	0.0	0.0	0.0
ROI 3 :			
Avg	18.754	2.055	7.807
ROI 4 :			
Avg	17.224	1.917	7.811
ROI 5 :			
Avg	20.634	2.213	7.514
ROI 6 :			
Avg	23.921	2.452	7.316
ROI 7 :			
Avg	20.799	2.330	8.164
ROI 8 :			
Avg	25.786	3.110	7.606

	BF	BV	MTT
ROI 9 :			
Avg	41.203	3.470	5.453
ROI 10 :			
Avg	20.115	1.805	6.075
ROI 11 :			
Avg	34.428	3.277	6.603
ROI 12 :			
Avg	21.070	2.132	7.243
ROI 13 :			
Avg	15.391	2.197	10.454
ROI 14 :			
Avg	12.422	1.625	9.775
ROI 15 :			
Avg	12.574	2.033	11.847
ROI 16 :			
Avg	18.654	1.894	7.241

	BF	BV	MTT
ROI 17 :			
Avg	16.805	1.956	9.026
ROI 18 :			
Avg	17.635	3.299	14.450
ROI 19 :			
Avg	20.270	2.845	10.543
ROI 20 :			
Avg	11.089	2.361	16.099
ROI 21 :			
Avg	10.308	2.361	16.843
ROI 22 :			
Avg	18.795	2.492	11.092

Figura 9: Valores de FCS (BF), VSC (BV) y TTM (MMT) obtenidos en el estudio anterior. Los ROI desde 3 al 12 corresponden al hemisferio izquierdo y del 13 al 22 al derecho. Se aprecia la prolongación del TTM, con descenso del FSC y sin asimetrías significativas en el VSC.

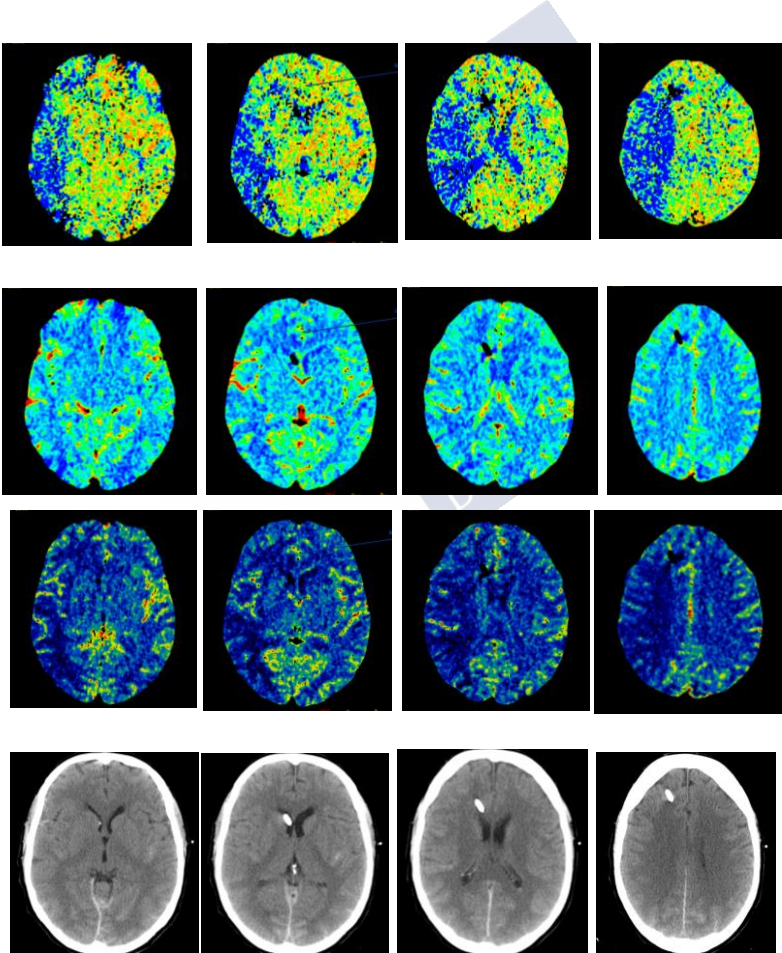


Figura 10: Mapas de color del paciente de la figura anterior. De arriba hacia abajo: TTM, VSC, FSC, TC convencional. Se aprecia asimetría en los mapas de TTM y de FSC, con alargamiento del TTM y disminución del FSC. En el TC convencional no se aprecian signos de isquemia. Nótese el artefacto correspondiente al DVE.

Se hicieron 17 estudios más por sospecha de isquemia o para control de isquemia conocida, 5 de los estudios se realizaron a 4 pacientes del grupo de controles y los otros 12 a pacientes del grupo de casos, siendo uno de ellos no interpretable por problemas técnicos.

Solo se apreciaron datos sugestivos de hipoperfusión en 5 de los estudios, de los cuales 1 pertenecía a un paciente del grupo de controles (Tabla 27).

4.7.3 Diagnóstico de ICT

En un total de 86 (46,2%) pacientes se diagnosticó ICT, en 61 (32,8%) no se presentaron datos clínicos ni radiológicos, y en 39 (21,0%), no se obtuvieron datos concluyentes (Tabla 28). De los 86 pacientes con ICT, solo 32 (37,2%), tuvieron datos clínicos y radiológicos; 22 (25,6%) tenían ICT clínica pero no radiológica; 10 (11,6%) desarrollaron isquemia en el TC, pero no tuvieron datos clínicos; y 22 (25,6%) ICT radiológica con clínica no concluyente por sedación o coma.

Se consideró que no existían datos clínicos concluyentes de ICT en 32 (17,2%) por sedación o coma, y en 2 (1,1%), por seguimiento menor de 10 días. En 16 (8,6%) pacientes, el último TC se realizó antes de 10 días del sangrado. Además 13 (7%) pacientes fallecieron antes de diez días, por lo que no se pudo realizar diagnóstico clínico ni radiológico.

Tabla 28: Diagnóstico de ICT.

	DATOS CLÍNICOS	DATOS RADIOLÓGICOS	DIAGNÓSTICO ICT
Si	54(29,0)	64(34,4)	86 (46,2)
No	85 (45,7)	93 (50,0)	61 (32,8)
No concluyente	47 (25,3)	29 (15,6)	39 (21,0)

Cuando se analizó la aparición de ICT entre los grupos de estudio y de control, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 29).

Tabla 29: Desarrollo de ICT, comparación entre casos y controles (se excluyen los cuadros no concluyentes).

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
DATOS CLÍNICOS	54 (38,8)	15 (32,6)	39 (41,9)	0,288
DATOS RADIOLÓGICO	64 (40,8))	26(46,4)	38 (37,6)	0,282
DIAGNÓSTICO ICT	86(58,5)	32(62,7)	54 (56,2)	0,447

Tabla 30: Valor diagnóstico del vasoespasmo y de la hipoperfusión en el TC para la detección de ICT.

	VASOESPASMO DTC	VASOESPASMO ANGIOTC	VASOESPASMO DSA	VASOESPASMO	HIPOPERFUSION
SENSIBILIDAD (IC95%)	36,6 (20,6-52,6)	72,1 (60,1-84,2)	53,3 (24,8-81,9)	71,1 (60,2-81,9)	55,3 (40,0-70,6)
ESPECIFICIDAD (IC95%)	78,6 (61,6-95,6)	51,1 (35,4-66,8)	30,0 (0,0-63,4)	50,0 (35,7-64,7)	89,7 (78,9-100)
VPP (IC95%)	71,4 (49,7-93,1)	66,7 (54,5-78,8)	53,3 (24,8-82)	66,7 (55,9-77,6)	86,7 (72,8-100)
VPN (IC95%)	45,8 (30,7-61,0)	57,5 (40,9-4,1)	30,0 (0,0-63,4)	55,1 (40,1-70,1)	62,5 (48,9-6,1)

Se estudió capacidad diagnóstica de diversas técnicas que detectan vasoespasmo (DTC, angioTC y DSA), así como de la presencia de hipoperfusión en el TCP, para predecir el desarrollo de ICT. Incluso agregando los datos obtenidos de las diversas pruebas para la detección del vasoespasmo, solo se obtuvo una sensibilidad del 71,1% y una especificidad de 50,0%. La hipoperfusión en el TC fue también una prueba poco sensible (55,3%), pero más específica (89,7%) (Tabla 30).

Se estudió mediante regresión logística el riesgo de desarrollar ICT en el grupo de casos, para poder incluir en el análisis la relación entre la presencia de hipoperfusión en el TCP y la aparición de ICT. En el análisis univariante, la edad, la puntuación en la escala WFNS, la puntuación en la escala de Fisher y la hipoperfusión en el TCP, se asociaron con el desarrollo de ICT. En el análisis multivariante, la edad, la puntuación en la escala WFNS y la presencia de hipoperfusión en el TCP resultaron significativas (Tabla 31).

Tabla 31: Factores que influyen en el desarrollo de ICT.

variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	0,8 (0,3-2,1)	0,706	-	-
Edad	1,0 (1,0-1,1)	0,043	1,1 (1,0-1,1)	0,003
WFNS	1,4 (1,0-1,8)	0,031	1,5 (1,0-2,1)	0,039
Fisher	2,0 (0,9-4,4)	0,071	-	-
Hidrocefalia aguda	1,0 (0,4-2,6)	0,950	-	-
Antihipertensivos ev	1,8 (0,6-5,4)	0,268	-	-
Tratamiento del aneurisma	0,9 (0,3-2,4)	0,826	-	-
Vasoespasmo	1,8 (0,8-4,3)	0,186	-	-
Hipoperfusión TCP	10,5 (3,2-35,3)	<0,001	17,6 (4,1-75,5)	<0,001

4.7.4 Terapia hiperdinámica

La terapia hiperdinámica se realizó en 14 (19,7%) pacientes del grupo de control y 50 (43,5%) del grupo de casos, alcanzando esta diferencia significación estadística ($p=0,001$).

En 11 pacientes (7 casos y 4 controles), se inició terapia hiperdinámica ante la presencia de datos clínicos de ICT; en 12 (10 casos y 2 controles), se inició por datos de vasoespasmo en el angioTC; en dos por datos de hipoperfusión en el TC de perfusión; y en tres por la presencia de vasoespasmo en la arteriografía. Sólo en un caso, se indicó la realización de terapia hiperdinámica basándose exclusivamente en los datos del DTC. En el resto de los casos (35, 27 del grupo de casos y 8 de los controles), el tratamiento se inició por la presencia de alteraciones en una o más de las pruebas de imagen, con o sin datos clínicos de ICT.

El 57,7% de los pacientes con datos de vasoespasmo en el DTC, el 67,1% de los que tenían vasoespasmo en el angioTC y 50,0% de los que lo presentaban en la DSA, fueron sometidos a terapia hiperdinámica. El 86,4% de los pacientes que presentaron hipoperfusión en el TCP, recibieron terapia hiperdinámica (Tabla 32).

Tabla 32: Pacientes que reciben terapia hiperdinámica, según el diagnóstico de vasoespasm o de hipoperfusión.

	Terapia hiperdinámica (%)			No terapia hiperdinámica (%)		
	Total	Controles	Casos	Total	Controles	Casos
Vasoespasm o DTC (n= 26)	15 (57,7)	9 (60,0)	6 (40,0)	11 (42,3)	10 (90,9)	1 (9,1)
Vasoespasm o angioTC (n= 76)	49 (67,1)	8 (16,3)	41 (83,7)	24 (32,9)	7 (29,2)	17 (70,8)
Vasoespasm o en DSA (n= 18)	8 (44,4)	1 (12,5)	7 (87,5)	10 (55,6)	10 (90,9)	1 (9,1)
Hipoperfusión en TC (n= 29)	26 (86,7)	1 (3,8)	25 (96,2)	4 (13,3)	0 (0,0)	4 (100,0)

Sólo el 58,1% de los pacientes que finalmente fueron diagnosticados de ICT, habían recibido terapia hiperdinámica: el 77,8% de los que presentaron datos clínicos de ICT y solo el 54,7% de los que desarrollaron datos radiológicos de ICT, fueron sometidos a este tratamiento. Los pacientes del grupo de casos con esta complicación recibieron tratamiento hiperdinámico con mayor frecuencia que los controles (Tabla 33)

Tabla 33: Pacientes con terapia hiperdinámica y diagnóstico de IC

	Terapia hiperdinámica (%)			No terapia hiperdinámica (%)			p
	Total	Controles	Casos	Total	Controles	Casos	
ICT clínica (n= 54)	42 (77,8)	8 (19,0)	34 (81,0)	12 (22,2)	7 (58,3)	5 (41,7)	< 0,001
ICT RX (n= 64)	35 (54,7)	9 (25,7)	26 (74,3)	29 (45,3)	17 (58,6)	12 (41,4)	0,008
Diagnóstico ICT (n= 86)	50 (58,1)	11 (22,0)	39 (78,0)	36 (41,9)	21 (58,3)	15 (41,7)	0,001

La duración promedio del tratamiento fue de 10 días (ds 5,2), con un rango entre 1 y 22 días, sin que hubiese diferencias significativas en cuanto a la duración entre ambos grupos (p= 0,420).

Para conseguir la tensión arterial (TA) objetivo, se aportaron cristaloides para evitar la hipovolemia, con dosis en torno a 20-25 mL/kg/d, pero sin reponer la diuresis, y si era necesario se administraba noradrenalina como amina presora. En el 71,9% de los casos fue necesario utilizar altas dosis de noradrenalina (>0,2microg/Kg/min durante más de 6 horas) para alcanzar el objetivo de tensión planeado. En 6 pacientes, no se utilizó noradrenalina, ya que la TA se mantenía espontáneamente por encima de 180 mmHg. En 26 (40,6%) pacientes se presentaron complicaciones relacionadas con el tratamiento, incluyendo hiponatremia,

hipernatremia, poliuria (diuresis > 6000 mL/d. Un único paciente del grupo de casos desarrolló un cuadro de edema agudo de pulmón (Tabla 34).

Tabla 34: Complicaciones de la terapia hiperdinámica.

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)	p
Hiponatremia	11 (17,2)	2 (14,3)	9 (18,0)	1,000
Hipernatremia	6 (9,4)	1 (7,1)	5 (10,0)	1,000
Poliuria	11 (17,2)	5 (35,7)	6 (12,0)	0,052
EAP	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000

4.7.5 Lesiones no atribuibles a ICT

Un 46,2% de los pacientes presentaron lesiones hipodensas persistentes en el TC, secundarias a diversas complicaciones tanto de la propia hemorragia (evolución del hematoma intraparenquimatoso), como relacionadas con el tratamiento del aneurisma. En cuatro casos las lesiones fueron secundarias a otras complicaciones, como la colocación de DVE, e incluso un caso con contusiones cerebrales secundarias a una caída accidental durante su ingreso. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de casos y controles (Tabla 35). Un total de 42 de estos 86 pacientes, desarrollaron además infarto atribuible a ICT, como el paciente recogido en la figura 11, que presentó lesiones isquémicas secundarias a complicaciones embólicas durante el cierre con coils del aneurisma y posteriormente infartos múltiples por ICT.

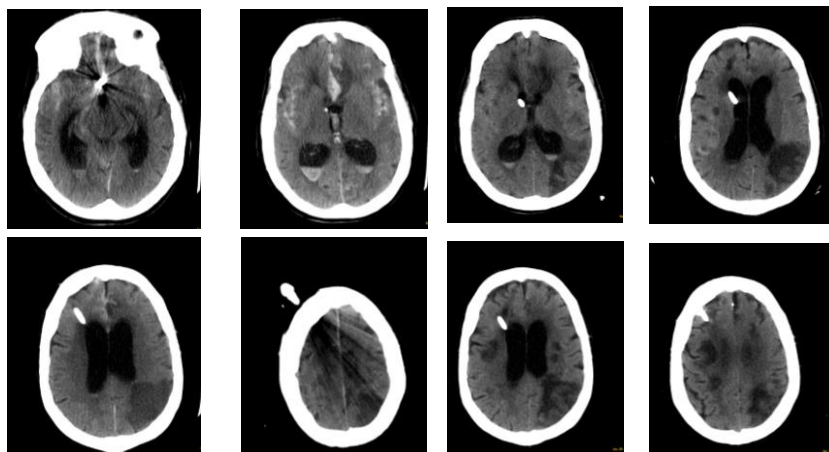


Figura 11: Las cuatro imágenes de la izquierda corresponden al TC de control postratamiento, en el que se aprecian lesiones isquémicas que se atribuyeron a fenómenos embólicos durante el tratamiento con coils. A la derecha, TC realizado posteriormente en el mismo paciente, el que se aprecian además lesiones secundarias a ICT.

Tabla 35: lesiones no atribuibles a ICT.

	Total (%) (n= 86)	Controles (%) (n= 28)	Casos (%) (n= 58)	p
Lesiones post tratamiento	30(16,1)	10 (14,1)	20 (17,4)	0,391
Post-hematoma	36 (19,4)	12 (16,9)	24 (20,9)	
ambos	16 (8,6)	6 (8,5)	10 (8,7)	
Otros	4 (2,2)	0 (0,0)	4 (3,5)	

4.8 MORTALIDAD Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

De los 186 pacientes incluidos en el estudio, fallecieron 29 pacientes durante su estancia en UCI y dos más en la planta de hospitalización convencional. La mayoría de los pacientes fallecieron por resangrado o por ICT. Otras causas fueron el sangrado inicial, hipertensión intracraneal, complicaciones del tratamiento del aneurisma y complicaciones sistémicas (broncoaspiración masiva, insuficiencia respiratoria, infección por bacteria multirresistente) (Tabla 36).

Tabla 36: Exitus UCI/Hospital.

	Total (%)	Controles (%)	Casos (%)
Exitus	31 (16,7)	15 (21,1)	16 (13,9)
Causa exitus			
Sangrado inicial	3 (9,7)	3 (20,0)	0 (0,0)
Resangrado	10 (32,3)	4 (26,7)	6 (37,5)
Hipertensión intracraneal	3 (9,7)	0 (0,0)	3 (18,8)
ICT	9 (29,0)	6 (40,0)	3 (18,8)
Complicaciones del tratamiento	3 (9,7)	2 (13,3)	1 (6,3)
Complicaciones sistémicas	3 (9,7)	0 (0,0)	3 (18,8)

Los pacientes a los que no se realizó tratamiento del aneurisma causante del sangrado tuvieron menor supervivencia que los que fueron tratados ($p < 0,001$) (Tabla 37 y Figura 12).

Tabla 37: Supervivencia (días) en relación con el tratamiento del aneurisma.

n= 182*	Global	Sin tratamiento	Con tratamiento	P
Estimación	192,0	23,4	210,7	<0,001
IC 95%	168,4-215,6	14,1-30,7	187,5-233,9	

*Se retiran del análisis 4 pacientes que se perdieron para el seguimiento a 6 meses

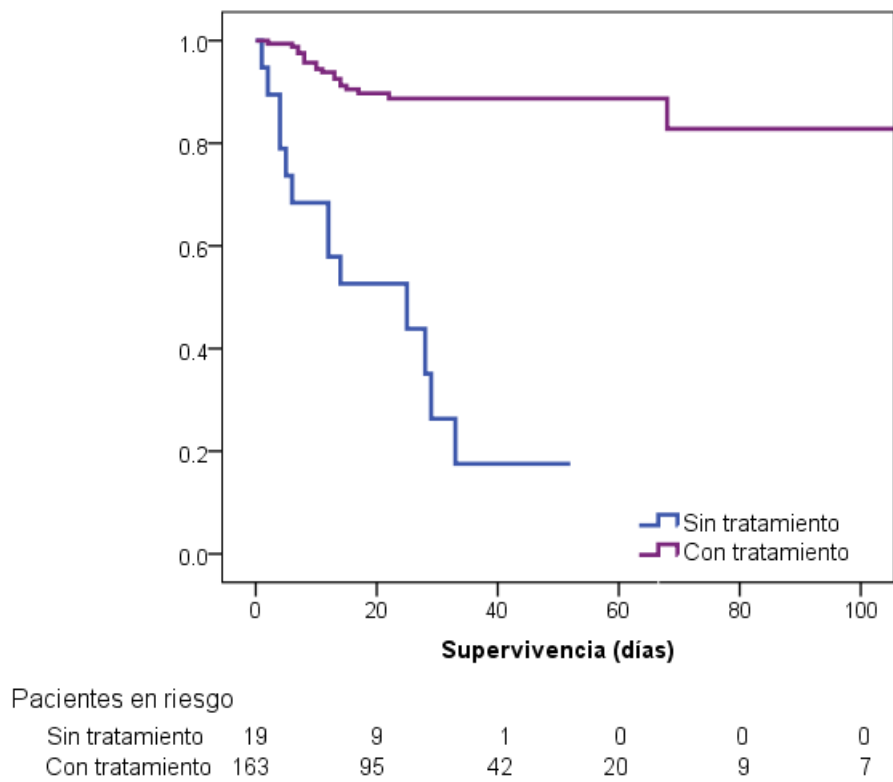


Figura 12: Curva de supervivencia en pacientes con y sin tratamiento del aneurisma.

Cuando la comparación se hizo entre los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y endovascular, no encontramos diferencias significativas (Tabla 38 y Figura 13)

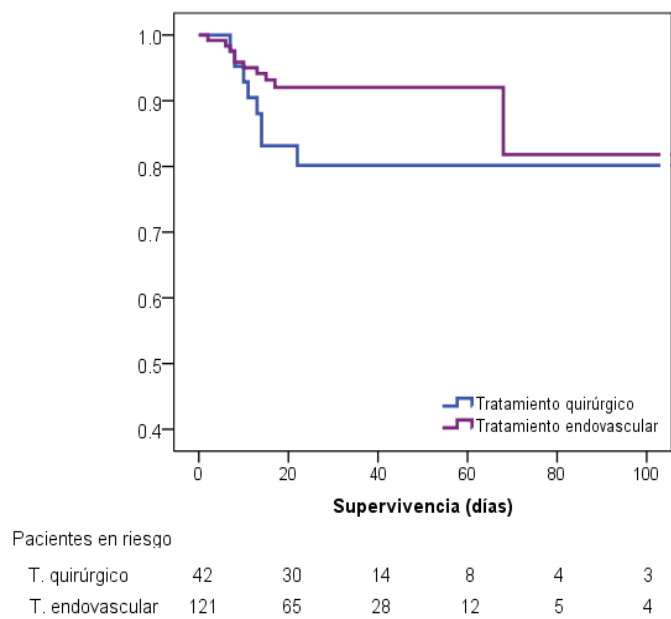


Figura 13: Curva de supervivencia según el modo de tratamiento del aneurisma.

4. RESULTADOS

Tabla 38: Supervivencia (días) con relación al modo de tratamiento del aneurisma.

n= 163	Global	Tratamiento Quirúrgico	Tratamiento endovascular	P
Estimación	210,7	155,6	210,6	0,095
IC 95%	187,5-233,9	133,6-177,7	174,9-246,4	

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos de casos y controles ($p= 0,138$) (Tabla 39 y Figura 14).

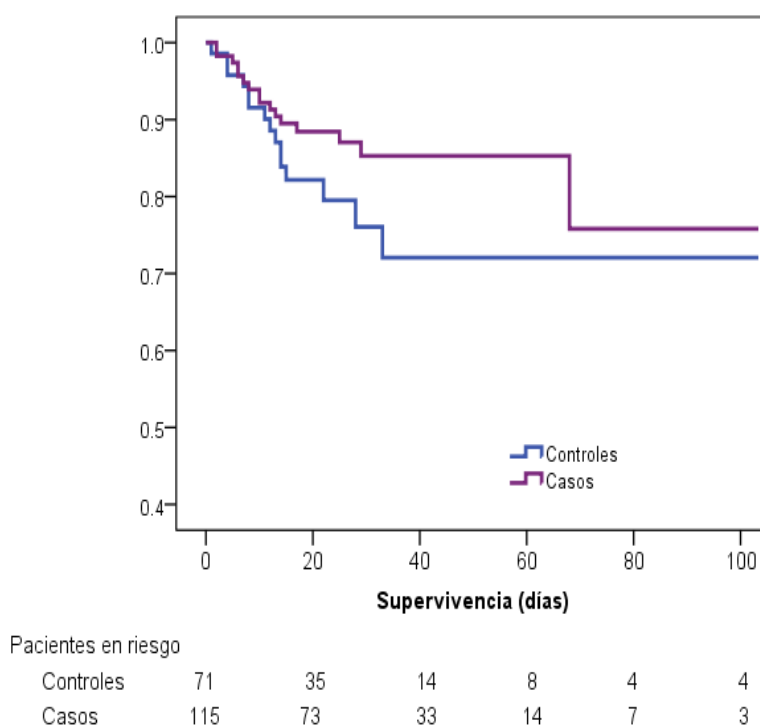


Figura 14: Supervivencia en los grupos de casos y controles

Tabla 39: Supervivencia. Diferencias entre casos y controles

n= 186	Global	Controles	Casos	P
Estimación	194,4	153,8	196,5	0,138
IC 95%	172,5-216,3	128,3-179,4	161,5-231,6	

Se consideró buena situación clínica una puntuación en la escala GOS 4-5 y en la escala Rankin 0-2. Un total de 116 pacientes presentaban buena situación clínica al alta de UCI y 119 al alta hospitalaria. No se completó el seguimiento a seis meses en 4 pacientes, todos ellos dentro del grupo de estudio. De los 182 restantes, 112 presentaban buena situación clínica a los seis meses. No se encontraron diferencias en cuanto a la situación neurológica al

alta de UCI, al alta hospitalaria y a los seis meses entre los grupos de casos y controles (Tabla 40).

Entre los pacientes con buena situación clínica a los 6 meses, 39 (34,8%) presentaban una puntuación de 0 en la escala mRankin; 35 (31,2%) una puntuación de 1, muchos de ellos no se habían incorporado a su actividad laboral, y 38 (33,9%) una puntuación de 2.

Tabla 40: Evolución clínica

	TOTAL (%)	CONTROLES (%)	CASOS (%)	p
GOS ALTA UCI 4-5	116 (62,4)	45(63,4)	71(61,7)	0,877
GOS ALTA HOSPITAL 4-5	119 (64,0)	47 (66,2)	72 (62,6)	0,641
RANKIN 6m 0-2	112 (61,5)	44 (62,0)	68 (68,3)	0,366

*Sólo se incluyen 182 casos, con seguimiento a 6 m.

Se analizaron los factores que influían tanto en la supervivencia, como en la evolución clínica. En el momento del alta de UCI, en el análisis univariante, los siguientes factores se relacionaban con mala evolución: edad, puntuación WFNS, aparición de infecciones, resangrado, presencia de hematoma intraparenquimatoso, presencia de lesiones isquémicas en el TC no secundarias a ICT, desarrollo de ICT, tratamiento quirúrgico del aneurisma. En el análisis multivariante, los factores que se asociaron con GOS ≤ 3 fueron la edad, la puntuación en la escala WFNS, el resangrado en algún momento de la evolución, la presencia de lesiones isquémicas en el TC no secundarias a ICT y el desarrollo de ICT (Tabla 41).

Tabla 41: Factores que se asocian con mal pronóstico (GOS ≤ 3) al alta de UCI

variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	0,7 (0,4-1,5)	0,380	-	-
Edad	1,1 (1,0-1,1)	<0,001	1,1 (1,0-1,1)	0,011
WFNS	1,9 (1,5-2,5)	<0,001	2,1(1,4-3,1)	<0,001
Infecciones	7,9 (3,3-19,0)	<0,001	-	-
Resangrado	6,4 (2,4-16,7)	<0,001	6,2 (1,4-27,6)	0,016
Hidrocefalia aguda	1,8 (0,8-3,7)	0,121	-	-
Hematoma intraparenquimatoso	10,5 (3,3-33,5)	<0,001	-	-
Lesiones no atribuibles a ICT	6,3 (3,0-13,3)	<0,001	3,1 (1,0-9,0)	0,045
Desarrollo de ICT	8,8 (3,2-24,5)	<0,001	4,3 (1,2-14,6)	0,021
Tratamiento quirúrgico	2,8 (1,3-5,7)	0,005	2,9 (0,9-9,9)	0,079

Al alta hospitalaria, en el análisis univariante resultaron factores de riesgo para mala evolución (GOS ≤ 3), prácticamente los mismos factores que al alta de UCI. En el análisis

4. RESULTADOS

multivariante únicamente resultaron significativas: la edad, la puntuación WFNS, el resangrado, la presencia de ICT y el tratamiento quirúrgico del aneurisma (Tabla 42).

Tabla 42: Factores que se asocian con mal pronóstico (GOS \leq 3) al alta hospitalaria

variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo (?)	0,6 (0,3-1,3)	0,222	-	-
Edad	1,0 (1,0-1,1)	<0,001	1,1 (1,0-1,1)	0,010
WFNS	1,9 (1,5-2,5)	<0,001	2,1 (1,4-3,0)	<0,001
Infecciones	6,9 (2,9-16,8)	<0,001		
Resangrado	5,6 (2,2-14,4)	<0,001	5,7 (1,4-22,7)	0,013
Hidrocefalia aguda	2,0 (0,9-4,2)	0,062	-	-
Hematoma intraparenquimatoso	6,3 (2,2-17,7)	<0,001	-	-
Lesiones no atribuibles a ICT	5,4 (2,6-11,3)	<0,001	-	-
Desarrollo de ICT	7,9 (2,9-22,1)	<0,001	4,4 (1,4-14,3)	0,014
Tratamiento quirúrgico	2,7 (1,3-5,7)	0,006	4,5 (1,5-13,9)	0,009

Tabla 43: Factores que se asocian con mal pronóstico (mRankin \geq 3) a los seis meses

variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo	0,7 (0,3-1,4)	0,270	-	-
Edad	1,0 (1,0-1,1)	<0,001	1,0 (1,0-1,1)	0,023
WFNS	2,0 (1,6-2,6)	<0,001	2,0 (1,4-2,8)	<0,001
Infecciones	8,2 (3,4-19,8)	<0,001		
Resangrado	6,3 (2,4-16,7)	<0,001	5,8 (1,5-23,3)	0,012
Hidrocefalia aguda	2,2 (1,0-4,6)	0,039	-	-
Hematoma intraparenquimatoso	7,5 (2,5-22,3)	<0,001	-	-
Lesiones no atribuibles a ICT	4,1 (2,0-8,3)	<0,001	-	-
Desarrollo de ICT	6,0 (2,4-14,9)	<0,001	3,3 (1,1-9,4)	0,028
Tratamiento quirúrgico	0,5 (0,2-0,9)	0,044	2,9 (1,0-8,3)	0,050

Solo se pudo hacer evaluación a los 6 meses a 182 de los pacientes. Se consideró mala evolución una puntuación en la escala mRankin \geq 3. Los factores que influyeron el pronóstico a los 6 meses en el análisis univariante fueron: la edad, la puntuación en la escala WFNS, la aparición de infecciones, el resangrado, la hidrocefalia aguda, el hematoma

intraparenquimatoso, la presencia de lesiones isquémicas en el TC no secundarias a ICT, el desarrollo de ICT, y el tratamiento quirúrgico del aneurisma del aneurisma frente al endovascular. En el análisis multivariante, resultaron significativas: la edad, la puntuación en la escala WFNS, el resangrado, el desarrollo de ICT y el tratamiento quirúrgico (Tabla 43).

En el análisis de la supervivencia, la puntuación en la escala WFNS, el resangrado, la presencia de hematoma intraparenquimatoso y la aparición de lesiones isquémicas no atribuibles a ICT, fueron factores que disminuyeron la supervivencia. En el análisis mediante regresión de Cox, incluyendo el desarrollo de ICT, únicamente la menor puntuación en la escala WFNS, se asoció con mayor supervivencia (Tabla 44).

Tabla 44: Factores relacionados con supervivencia

variable	Análisis univariante		Regresión de Cox	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Sexo femenino	0,6 (0,2-1,7)	0,358	-	-
Edad	1,0 (0,9-1,1)	0,279	-	-
WFNS	1,6 (1,2-2,2)	0,003	1,6 (1,1-2,4)	0,023
Infecciones	1,5 (0,5-4,2)	0,471	-	-
Resangrado	3,1 (1,1-8,2)	0,025	-	-
Hidrocefalia aguda	2,3 (0,9-5,9)	0,075	-	-
Hematoma intraparenquimatoso	3,5 (1,3-9,6)	0,014	-	-
Lesiones no atribuibles a ICT	2,9 (1,0-8,1)	0,046	-	-
Desarrollo de ICT	7,2 (0,9-56,5)	0,059	5,2 (0,7-41,1)	0,119
Tratamiento quirúrgico	2,2 (0,9-5,5)	0,104	-	-

5. DISCUSIÓN

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

Durante los dos periodos de nuestro estudio, ingresaron en el servicio 204 pacientes con HSA aneurismática, de los que finalmente se incluyeron 186 en el análisis.

La incidencia fue 4,2 casos/100.000 hab/año. En la segunda fase del estudio, hubo 42 pacientes más, probablemente porque en ese momento se produjo un aumento del área de influencia del hospital, que pasó de 858.000 a 1.170.000 habitantes, de modo que no se produjo una diferencia significativa en la incidencia entre ambos periodos (3,7 y 4,7/100.000 hab/año respectivamente). Esta incidencia es ligeramente inferior a la recogida por autores españoles (Munoz-Sanchez et al., 2003; Sevillano et al., 1999), pero este no es un estudio epidemiológico, y es bien posible que haya casos que no hayan llegado a nuestro servicio, bien por fallecimiento precoz o bien por ser atendidos en otros centros, fuera del sistema público de salud.

El 71% de nuestros pacientes fueron mujeres. Aunque en diversas series, la mayoría de los pacientes son mujeres, se encontró menos diferencia entre géneros que la que apareció en nuestro caso (C. Anderson et al., 2000; Arboix y Martí-Vilalta, 2000; de Rooij et al., 2007; Lagares et al., 2008; Shea et al., 2007). En otras series no se encuentran diferencias significativas entre sexos, o bien siguen un patrón variable (T. Ingall et al., 2000; Munoz-Sanchez et al., 2003; Sevillano et al., 1999). En una reciente revisión acerca de la influencia del sexo en la incidencia de HSA, encuentran una mayor incidencia de aneurismas en las mujeres, sobre todo en mayores de 50 años. Se ha sugerido un efecto protector de los esteroides en las mujeres más jóvenes. El sexo femenino no se acompaña de una mayor tasa de ruptura de aneurismas intracraneales. La incidencia y mortalidad de la HSA son mayores en las mujeres, sin embargo en la mayoría de los estudios no se encuentran diferencias respecto al pronóstico funcional de los supervivientes (Turan et al., 2016).

El riesgo de ruptura de los aneurismas se ha asociado con determinadas características del propio aneurisma, como la presencia de síntomas secundarios al mismo, la localización en la circulación posterior y el tamaño mayor de 10 mm (G. J. Rinkel et al., 1998). También se han encontrado otras circunstancias que pueden contribuir al desarrollo de HSA, como el sexo femenino, la edad avanzada, y factores familiares y genéticos. Además, se ha visto que una serie de situaciones modificables pueden predisponer al sangrado como el tabaquismo activo, la HTA, el alcoholismo, el consumo de drogas y la dislipemia (T. Kim et al., 2016). Se ha asociado el tabaquismo, la HTA, la edad y el sexo femenino, con un mayor riesgo de presentar aneurismas múltiples (Juvela, 2000a). En nuestros pacientes, el tabaquismo fue el factor de riesgo más frecuente, estando presente en 82 (44,1%) de ellos, 69 (37,1%) eran hipertensos, y 58 (31,2%) presentaban dislipemia. Sólo 11 (5,9%) tenían historia de consumo excesivo de alcohol y en un único caso, de uso de cocaína. Respecto a la presencia de poliquistosis renal o enfermedades del colágeno, solo se recogieron en 4 pacientes. En total 5

pacientes tenían familiares de primer grado que habían presentado HSA, y 7 (3,8%), habían tenido al menos otro episodio previo de sangrado.

5.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE HSA

La presencia de cefalea sugestiva, acompañada en muchos casos de otros síntomas como síncope, deterioro de consciencia desde somnolencia, desorientación, confusión, agitación hasta coma profundo, convulsiones o aparición de focalidad neurológica, condujeron a la realización de pruebas diagnósticas en nuestros pacientes. Otras manifestaciones frecuentes fueron náuseas o vómitos. Los pacientes del grupo de casos se presentaron con deterioro de consciencia con mayor frecuencia que en el grupo de controles, lo que creemos que es la causa de que la cefalea en ellos sea una queja menos universal que en el grupo de controles. Así mismo, ellos presentaban puntuaciones más altas en las escalas de gravedad como APACHE II y WFNS, si bien esto no alcanzó significación estadística. Un 41,9% de los pacientes presentaron una puntuación en la escala de APACHE II >14 y 36% un grado III o mayor en la WFNS, lo que nos da una idea de la gravedad de estos.

El diagnóstico definitivo de HSA se realizó mediante TC craneal, sin que en ningún caso fuese necesaria la punción lumbar, incluso en aquellos (12 pacientes en total), en los que el diagnóstico se retrasó más de 72 horas tras el inicio de los síntomas. El TC craneal presenta una sensibilidad cercana al 100%, para el diagnóstico de HSA en las primeras 6-12 horas de la hemorragia (Backes et al., 2012; Perry et al., 2011; Sidman, Connolly, y Lemke, 1996), pero a partir de ahí va disminuyendo progresivamente, de modo que a partir del tercer día es solo del 85% y a partir de la primera semana del 50% (Edlow, 2005). Pese a ello, algunos autores recomiendan reservar la realización punción lumbar a aquellos pacientes con clínica sugestiva y TC negativo, que se presentan más allá de 3 días del inicio de los síntomas (Cortnum, Sorensen, y Jorgensen, 2010). En las primeras horas, la RM con FLAIR es tan sensible como el TC, pero después de unos días la RM es superior al TC. Los pacientes con angiografía negativa presentan con mayor frecuencia TC negativo (Sidman et al., 1996) y precisamente estos pacientes fueron excluidos de nuestro estudio.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes presentaban una gran cantidad de sangre en el TC de ingreso. En 174 pacientes, en los que se recogió la puntuación en la escala de Fisher, era de 3 o 4 en 155 (89,1%) casos de 2 en los demás. En 12 pacientes no se recogió esta puntuación, ya que el TC inicial se realizó después de 72 horas de inicio de los síntomas. Esta distribución es similar a la de otras series publicadas en la literatura (Frontera, Claassen, et al., 2006; M. L. Smith et al., 2005). Fisher describió en 1980 la relación entre la disposición y cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo y la aparición de vasoespasmo (Fisher, Kistler, y Davis, 1980). Aunque en años posteriores se han publicado otras escalas basadas en la primera de Fisher, ésta sigue siendo la más utilizada (Frontera, Claassen, et al., 2006). La relación de la puntuación en la escala de Fisher con el desarrollo de vasoespasmo es bastante imperfecta, incluso en alguna serie se ha visto una correlación en menos del 50 % de los pacientes (M. L. Smith et al., 2005). En nuestra serie, la puntuación en la escala de Fisher se asoció en el análisis univariante con riesgo de desarrollar ICT, pero sin embargo en el análisis multivariante no alcanzó significación estadística (apartado 4.7.4).

5.2.1 Complicaciones sistémicas

Más de tres cuartas partes de nuestros pacientes (77,4%), presentaron algún tipo de complicación sistémica, entre ellas la necesidad de ventilación mecánica durante más de 24 horas, complicaciones infecciosas, alteraciones hidroelectrolíticas, cardiovasculares y pulmonares. En la literatura se ha asociado la presencia de alguna de estas complicaciones a peor pronóstico (Solenski et al., 1995; Stevens y Nyquist, 2007; Wartenberg et al., 2006), incluso algunos autores les atribuyen la misma proporción de muertes (en torno al 20%), que las que se producen en relación con la propia hemorragia inicial, el resangrado o el vasoespasmo (Solenski et al., 1995). La mayoría de los pacientes presentan algún tipo de complicación, incluyendo alteraciones cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, renales, hidroelectrolíticas, metabólicas, hematológicas o infecciones, que en el 40% de los casos son suficientemente graves como para poner en peligro la vida del paciente (Solenski et al., 1995).

En el 50% de los pacientes fue necesario el uso de ventilación mecánica durante >24 horas por diversas causas. Las infecciones fueron el segundo grupo de complicaciones más frecuentes, con desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica en el 36,6% de los pacientes y otras infecciones (incluyendo infección del tracto urinario y bacteriemia asociada a infección de catéter), que afectaron a poco más del 40% de nuestros pacientes. En la literatura, se recoge el desarrollo de infección nosocomial como una complicación frecuente y grave en estos pacientes, siendo la neumonía y la bacteriemia las más habituales (Frontera et al., 2008). En un estudio reciente se encontró asociación entre el desarrollo de infección nosocomial y la aparición de ICT, lo que se atribuyó al estado protrombótico secundario a la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la infección, y que contribuiría a la isquemia cerebral (P. M. Foreman et al., 2016). Así mismo, se ha visto que la infección es un factor independiente de mal pronóstico (Frontera et al., 2008). Tanto la fiebre como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, asociados o no a infección, y que se desarrollan frecuentemente en los primeros días de ingreso de estos pacientes, se han asociado con peor pronóstico y mayor incidencia de vasoespasmo (Dhar y Diringer, 2008; Naidech et al., 2008; Oliveira-Filho et al., 2001; Rass et al., 2018; Yoshimoto et al., 2001). En una reciente publicación se encontró asociación entre fiebre y vasoespasmo radiológico, pero no con el desarrollo de ICT ni con el pronóstico (Lai et al., 2019).

En nuestros pacientes, el desarrollo de cualquier infección (neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del sistema nervioso central y otras infecciones), se acompañó de un aumento de la estancia en UCI y hospitalaria, así como de un peor pronóstico neurológico al alta de UCI y del hospital, y a los 6 meses. En el análisis multivariante este valor no resultó un factor independiente de mal pronóstico, probablemente porque los pacientes con peor situación clínica al ingreso tenían mayor probabilidad de desarrollar infecciones durante su estancia hospitalaria.

Las alteraciones hidroelectrolíticas también fueron muy frecuentes, sobre todo la hiponatremia que apareció en 28% de los pacientes. En la literatura, se recoge una incidencia que llega hasta el 30-43%, aunque hay series con cifras bastante menores. Aunque las causas son múltiples, en estos pacientes lo más frecuente es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y el síndrome pierde-sal cerebral (Stevens y Nyquist, 2007; Wartenberg y Mayer, 2006). También es frecuente la hipernatremia, muchas veces en relación con la administración de líquidos hipertónicos para el manejo de la hipertensión intracraneal, si bien el desarrollo de diabetes insípida es poco frecuente (Wartenberg y Mayer, 2006). En nuestra

serie 18 pacientes desarrollaron diabetes insípida, que en 16 de ellos precedió a la muerte encefálica.

Entre las complicaciones cardiovasculares se incluyen arritmias, hipertensión, elevación de marcadores de daño miocárdico, alteraciones en el ECG que simulan isquemia miocárdica, hipotensión hasta shock cardiogénico, con aturdimiento miocárdico (Stevens y Nyquist, 2007; Wartenberg y Mayer, 2006). En nuestros pacientes apareció shock de cualquier origen en el 19,4% de los casos, hipertensión arterial que requirió tratamiento endovenoso en el 18,3%, alteraciones en el ECG en el 20,1% y elevación de la cTnI en el 30,3%. En algunos pacientes el shock se relaciona con miocardiopatía de Takotsubo, que probablemente se debe a la liberación de altas dosis de catecolaminas en el momento del sangrado, y que puede tener una incidencia más alta de lo que se pensaba. En una serie retrospectiva se ha encontrado que puede llegar al 1% de los pacientes con HSA (Abd et al., 2014) mientras que en un metaanálisis posterior se recoge una incidencia del 4,4% (Elgendy, Elgendy, Mansoor, y Mahmoud, 2018). Esta complicación es más frecuente en mujeres y en pacientes con hemorragia más grave (Abd et al., 2014; V. H. Lee et al., 2006) y se acompaña de un aumento del riesgo de mortalidad precoz (Elgendy et al., 2018). Entre los datos que recogimos no se encontraba el estudio ecocardiográfico para descartar esta complicación que podría haber sido la causa de shock en alguno de nuestros pacientes.

Las alteraciones pulmonares también son frecuentes en este tipo de pacientes, tanto de origen infeccioso, como la aparición de edema cardiogénico o neurogénico, incluso el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio del adulto. Se asocian con un aumento de la mortalidad, y en algunas series han sido la primera causa de muerte no relacionada con complicaciones neurológicas (Solenski et al., 1995; Stevens y Nyquist, 2007). En nuestro estudio, además de la aparición de neumonía en 68 pacientes (36,6%), 9 pacientes (4,8%), presentaron edema pulmonar que solo en uno de los casos se atribuyó a la terapia hiperdinámica, en 4 casos se acompañó de shock y elevación de las cifras de cTnI, por lo que interpretamos que era secundario a miocardiopatía de estrés, y en el resto de los casos se interpretó como edema neurogénico.

En tres de los 31 pacientes fallecidos en el hospital, la muerte se atribuyó a complicaciones sistémicas, siendo en dos de ellos secundaria a alteraciones respiratorias (neumonía y broncoaspiración masiva) y en el tercer caso a un cuadro séptico refractario por infección por una bacteria multirresistente.

Otras complicaciones que se han asociado con peor pronóstico, pero que no hemos recogido en nuestra serie, son la hiperglucemia, la anemia, la trombocitopenia, la alteración de las enzimas hepáticas y la disfunción renal (Frontera, Fernandez, et al., 2006; Solenski et al., 1995; Stevens y Nyquist, 2007; Wartenberg et al., 2006),

5.2.2 Complicaciones neurológicas

Aparecieron en el 75,3% de los casos, y se acompañaron de peor pronóstico clínico y menor supervivencia. Casi la mitad de los pacientes permanecieron en coma durante más de 24 horas, bien en relación con el daño primario por la propia hemorragia, o bien en relación con diversas complicaciones que aparecieron posteriormente. Un 46,2% de nuestros pacientes desarrollaron datos clínicos o radiológicos de ICT, aspecto que analizaremos en otro apartado (5.5.3)

5.2.2.1 Resangrado

El resangrado se acompaña de alta mortalidad y morbilidad entre los pacientes con HSA (Broderick, Brott, Duldner, Tomsick, y Leach, 1994; Kienzler et al., 2016). En nuestra serie fue la causa de la muerte de 10 (34,5%) de los 29 pacientes que fallecieron durante su ingreso en UCI. Además, los pacientes que sobrevivieron presentaron peor situación neurológica al alta de UCI, definida por GOS ≤ 3 (OR 6,2; IC 95% 1,4- 27,6) y al alta hospitalaria (OR 5,7; IC 95% 1,4- 22,7), así como peor situación a los 6 meses definida por puntuación en la escala mRankin ≥ 3 (OR 5,8; IC 95% 1,5-23,3).

Su frecuencia de aparición es máxima en las primeras 24 horas tras la hemorragia inicial, con una incidencia entre 9-17%, que puede estar subestimada, ya que se ha visto que una gran parte de estos episodios sucede durante las primeras seis horas y puede producirse antes del ingreso, en el hospital de primer nivel o durante el traslado en ambulancia al hospital de referencia (Ohkuma et al., 2001; Starke et al., 2011). El riesgo se mantiene elevado en los primeros meses tras el primer episodio si no se trata la lesión causante. Su incidencia ha disminuido con la mejoría de los métodos de cierre del aneurisma, que permiten un tratamiento más precoz y en mayor número de casos.

El resangrado puede producirse precozmente, antes de que sea posible el tratamiento de la lesión culpable, durante el procedimiento de cierre del aneurisma, o tardíamente en pacientes que no han podido ser tratados. Además, también puede aparecer en pacientes con lesiones tratadas de modo incompleto o que han progresado tras un tratamiento inicialmente correcto.

Diversos factores se han asociado con riesgo de resangrado antes de que sea posible el cierre del aneurisma, incluyendo la hipertensión arterial, la mala situación clínica al ingreso, el mayor tamaño del aneurisma, la presencia de hematoma intraparenquimatoso o sangrado intraventricular y la cuantía del sangrado (Naidech, Janjua, et al., 2005; Tang, Zhang, y Zhou, 2014; van Donkelaar et al., 2015). Respecto a la localización del aneurisma, los autores presentan resultados diferentes, así algunos encuentran que la localización en la arteria cerebral anterior aumenta el riesgo de sangrado (B. Zhao, Fan, et al., 2016), mientras otros refieren lo mismo para la circulación posterior (Tang et al., 2014).

La colocación de drenaje ventricular externo (DVE), se ha asociado con un incremento de riesgo de resangrado (Pare, Delfino, y Leblanc, 1992; van Donkelaar et al., 2015; B. Zhao, Fan, et al., 2016), si bien otros autores no confirman esta asociación (Hellingman et al., 2007). En un reciente meta-análisis se concluye que existe una relación entre la colocación de DVE y el resangrado, si bien no está claro el papel causal del DVE, ya que en estos pacientes, con frecuencia coexisten otros factores que también se asocian con mayor riesgo de resangrado (Cagnazzo, Gambacciani, Morganti, y Perrini, 2017).

En nuestra serie, 21 pacientes (11.3%) resangraron en las primeras 24 horas, antes de que se hubiese cerrado el aneurisma. Entre los 19 pacientes que no se pudieron tratar, 10 (52.6%) presentaron resangrado, tres de ellos en las primeras 24h y 7 después de 7 días.

El tratamiento ultra-precoz del aneurisma, es decir en las primeras 24 horas tras el sangrado, se ha asociado una disminución del riesgo de resangrado. En un reciente meta-análisis, en el que se incluían solo pacientes con mala situación clínica al ingreso (grados IV o V de la WFNS), esta reducción del resangrado sin embargo, no se asoció a reducción de la mortalidad o mejoría del pronóstico (Han et al., 2018). Algunos autores recomiendan sin

embargo, el tratamiento antes de 24 horas en aquellos pacientes con hemorragia importante en el TC (grados 3 y 4 de Fisher) y buena situación clínica al ingreso (van Donkelaar et al., 2015)

El uso de fármacos antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico ha sido bastante debatido, y aunque de hecho se consigue una disminución del resangrado, no se encuentran mejoría en la mortalidad o el pronóstico, probablemente porque se produce un incremento en complicaciones isquémicas (Baharoglu et al., 2013). En nuestro hospital, no se usan estos fármacos de modo habitual, y no estaban incluidos en el protocolo de actuación.

La ruptura durante la cirugía para clipaje de un aneurisma es una complicación frecuente que sucede hasta en el 37,5% de los pacientes que han presentado HSA previa, mientras que es poco frecuente en los aneurismas que no han sangrado previamente. El tamaño del aneurisma y la localización en la arteria comunicante anterior, así como la gravedad del sangrado inicial y la presencia de resangrado antes del tratamiento, se han asociado con mayor riesgo de ruptura intraoperatoria (Oppong et al., 2018).

La ruptura de un aneurisma tras la embolización se clasifica como temprana cuando sucede en los primeros 30 días y tardía si se produce posteriormente. En el sangrado temprano se diferencia la ruptura aguda (primeros tres días tras la embolización), subaguda (4-14 días) y diferida (15- 30 días) (K. L. Li et al., 2018). Respecto a la ruptura precoz, los factores que se asocian con mayor riesgo son la embolización incompleta, la doble antiagregación a la que se somete a los pacientes que han precisado la colocación de stents para el cierre del aneurisma, y la presencia de hematoma intraparenquimatoso, que puede ocultar un pseudoaneurisma parcialmente trombosado y que por tanto no es correctamente cerrado con coils. Otros factores que se han asociado con ruptura precoz son la presencia de vesículas en la superficie del aneurisma, la localización en la arteria comunicante anterior y un tamaño menos de 6 mm y la mala situación clínica antes del procedimiento (Jartti et al., 2010; K. L. Li et al., 2018; Sluzewski y van Rooij, 2005).

En nuestra serie, solo dos pacientes presentaron ruptura precoz tras embolización. En uno de los casos se había hecho un tratamiento incompleto del aneurisma y el sangrado se repitió en menos de 24 horas tras el mismo. La paciente fue sometida a tratamiento quirúrgico posteriormente. En el otro caso, el sangrado se produjo a los 15 días de la embolización y el paciente falleció a consecuencia de este evento.

En cuanto al riesgo de ruptura tardía, los investigadores del estudio International subarachnoid aneurysm trial (ISAT), hicieron una revisión a los 15 años, tras un seguimiento entre 6-14 años de 2143 pacientes. Se encontraron que 24 pacientes sangraron después de más de un año del tratamiento del aneurisma. De ellos, en 13 pacientes el sangrado se produjo por el aneurisma tratado previamente, 10 del grupo tratado mediante coils y tres del grupo tratado quirúrgicamente. Sin embargo, la mortalidad a 5 años fue significativamente menor en el grupo tratado mediante coils (RR 0,77; IC 95% 0,61–0,98; $p=0,03$) (A. J. Molyneux et al., 2009). Posteriormente, publican otra revisión, en la que, de nuevo, concluyen que la probabilidad de estar vivo o ser independiente es mayor para los pacientes que han sido tratados con coils (OR 1,34; IC 95% 1,07–1,67), mientras que el riesgo de resangrado por el aneurisma tratado previamente, es mayor en este grupo (A. J. Molyneux, Birks, Clarke, Sneade, y Kerr, 2015). En otro estudio, en el que se hace seguimiento durante 5 años a 317 sometidos a tratamiento endovascular, se encuentra recurrencia del aneurisma tratado en 38 pacientes, con sangrado en 3 (7,9%) de ellos, por lo que recomiendan seguimiento periódico tras la embolización, para identificar a aquellos pacientes con recurrencia del aneurisma y por tanto riesgo de resangrado (Byrne, Sohn, y Molyneux, 1999). En otras series, se ha

encontrado un riesgo de resangrado de 0,11% anual, que no se produce en los pacientes tratados quirúrgicamente. Además, el número de pacientes que precisan tratamiento por reproducción del aneurisma es también mayor en los que han sido tratados mediante coils, frente al tratamiento quirúrgico (Johnston et al., 2006). Esto también ha sido confirmado por los investigadores del ISAT, que recogen una tasa de retratamiento del 17,4% en pacientes sometidos a embolización frente a 3,8% en aquellos que han sido tratados quirúrgicamente (HR 6,9; IC 95% 3,4- 14,1) (Campi et al., 2007). En una reciente revisión de la Cochrane, en que se comparan ambos modos de tratamiento, se concluye que el riesgo de resangrado es mayor con el tratamiento endovascular tanto al año (RR 1,83; IC 95% 1,04 – 3,23), como a los 10 años (RR 2,69; IC 95% 1,50 – 4,81) (Lindgren et al., 2018). El riesgo de retratamiento se asoció a menor edad, mayor tamaño del aneurisma y oclusión incompleta en el procedimiento inicial. Algunos autores concluyen que en pacientes menores de 40 años, en los que la diferencia en la seguridad de ambos métodos es escasa, la menor tasa de resangrado y de necesidad de tratamientos posteriores, da ventaja al cierre quirúrgico sobre el endovascular en esperanza de vida (Mitchell, Kerr, Mendelow, y Molyneux, 2008). El seguimiento de los pacientes tratados mediante embolización es fundamental para identificar las lesiones que puedan haberse repermeabilizado y que precisen de un nuevo procedimiento, para evitar posteriores episodios de sangrado (Sluzewski, van Rooij, Beute, y Nijssen, 2005).

Entre nuestros pacientes, 6 habían presentado al menos un episodio previo de HSA. Uno de ellos tuvo tres hemorragias, formando parte de nuestra serie de casos y de controles. En un segundo paciente, el sangrado ocurrió por el mismo aneurisma que el primer episodio y en otro no se aclaró el origen del segundo episodio, dada la pésima situación clínica en que se encontraba. En los demás casos, se demostró sangrado por un aneurisma diferente del que había ocasionado la hemorragia previa.

5.2.2.2 Hidrocefalia

La hidrocefalia aguda, que aparece en los primeros tres días tras la HSA, es una complicación frecuente, que se asocia con la presencia de sangrado intraventricular. En la literatura se han referido cifras en torno al 20% de los pacientes. Aproximadamente el 30% de ellos precisan colocación de DVE (Hasan, Vermeulen, Wijdicks, Hijdra, y Vangijn, 1989; van Gijn et al., 1985). Un número menor puede desarrollar hidrocefalia subaguda (entre 7 días y 1 mes) (Hasan et al., 1989).

También puede aparecer hidrocefalia crónica, que obliga a la colocación de una derivación en cerca del 20% de los pacientes (Adams et al., 2016; O'Kelly et al., 2009). En un estudio de más de 3000 pacientes, se encontraron como factores de riesgo para la colocación de derivación ventricular la edad, la hidrocefalia aguda, la ventilación mecánica al ingreso, los aneurismas de la circulación posterior y los aneurismas gigantes (O'Kelly et al., 2009). La hidrocefalia crónica se acompañó de un incremento de la mortalidad y de la morbilidad (Adams et al., 2016). Otros factores que se han asociado con mayor riesgo de hidrocefalia crónica incluyen: la hiperglucemia, la presencia de dilatación ventricular al ingreso o de sangrado en el cuarto ventrículo, la necesidad de DVE, el sexo masculino, la edad, el desarrollo de meningitis nosocomial, el modo de tratamiento del aneurisma y la presencia de vasoespasma (Adams et al., 2016; Dorai et al., 2003; Rincon et al., 2010). En un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 21 estudios, los factores de riesgo que resultaron significativos fueron: puntuación en la escala de Fisher de 3 o 4, presencia de hidrocefalia aguda, presencia de complicaciones durante el ingreso (meningitis nosocomial, neumonía,

vasoespasmos e ictus isquémico), presencia de sangrado intraventricular, puntuación en la escala de Hunt y Hess de 3 a 5, desarrollo de resangrado y aneurisma de la circulación posterior. El único factor analizado que no alcanzó significación estadística fue la edad avanzada (Wilson et al., 2017). Se han elaborado diversas escalas para predecir el riesgo de desarrollo de hidrocefalia crónica en estos pacientes, que incluyen varios de estos factores, como la escala CHES (“Chronic hydrocephalus ensuing from SAH”) y la escala SDASH (“Shunt dependency in aSAH”), pero ambas han sido realizadas de modo retrospectivo y son precisos estudios prospectivos para evaluar su validez (Diesing et al., 2018; Jabbarli, Bohrer, et al., 2016).

En nuestra serie, 52 pacientes (28%) presentaron hidrocefalia aguda, colocándose DVE en 45 de ellos. 34 pacientes (18,3%), presentaron hidrocefalia crónica, colocándose derivación ventrículo-peritoneal en 25 de ellos. Entre los pacientes con hidrocefalia crónica, 24 (70,6%) habían tenido hidrocefalia aguda y 27 (79,4%) habían sido portadores de DVE (22 por hidrocefalia y 5 para control de hipertensión intracraneal), de ellos, 8 habían presentado ventriculitis. La hidrocefalia aguda no se acompañó de menor supervivencia o peor situación clínica al alta en el análisis multivariante.

5.2.2.3 Hipertensión intracraneal (HTIC)

En nuestros pacientes en situación de coma persistente tras la hemorragia o tras alguna complicación posterior, se decidió monitorización de la PIC, que se realizó mediante DVE si su colocación era posible (40 de los 56 pacientes que desarrollaron HTIC) o mediante sensor de PIC intraparenquimatoso. Apareció hipertensión intracraneal en 56 de nuestros pacientes, que se manejó mediante drenaje de LCR si era posible, evacuación quirúrgica de los hematomas cuando estaba indicado, terapia hiperosmolar y en algunos casos medidas de segundo nivel como craniectomía descompresiva e incluso hipotermia.

La hipertensión intracraneal es una complicación frecuente de la HSA, que puede afectar hasta el 50% de los pacientes, incluso entre aquellos con buena situación clínica, aunque es más frecuente en pacientes con puntuaciones más altas en la escala de Hunt y Hess, peor respuesta motora en la escala GCS, mayor cantidad de sangre en el TC, presencia de hematoma intraparenquimatoso, hemorragia intraventricular grave y resangrado (Heuer, Smith, Elliott, Winn, y LeRoux, 2004). La hipertensión intracraneal en estos pacientes se relaciona con la gravedad del daño cerebral precoz y con la mortalidad (Zoerle et al., 2015).

Aunque es frecuente la monitorización de la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral, así como el manejo con diversas medidas para el control de la hipertensión intracraneal, en la HSA no existen unas guías claras que recomienden unos niveles de presión específicos, así que, habitualmente, se utilizan como umbral para el tratamiento una PIC superior a 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral 50-60 mmHg (Sandmark, Kumar, Park, y Levine, 2012). En una conferencia consenso de monitorización multimodal, se recomendó la monitorización de la PIC en pacientes en mala situación neurológica, preferentemente mediante DVE (Helbok, Olson, Le Roux, Vespa, y Int Multidisciplinary, 2014). No existe todavía suficiente evidencia para apoyar el uso generalizado de otros sistemas invasivos como la microdialisis o la medición de la presión tisular de oxígeno (Alotaibi, Wang, et al., 2017). En un estudio, se encontró que la detección de valores críticos en la PIC, PPC o PtiO₂ no son marcadores de menor supervivencia en los pacientes con HSA (Meixensberger et al., 2003). Sin embargo, en otros estudios, se asocia la detección de alteraciones en la presión tisular de oxígeno o la elevación de marcadores de isquemia en la

microdiálisis como el cociente lactato/piruvato, con el riesgo de daño cerebral secundario o de infarto tras la HSA (Helbok et al., 2017; Jaeger, Schuhmann, Soehle, Nagel, y Meixensberger, 2007; Schmidt et al., 2011).

Aunque no se ha establecido claramente el modo más adecuado de medir la PIC, ni las cifras umbrales para considerar HTIC en estos pacientes, parece que los pacientes con cifras mayores de PIC, presentan peor pronóstico funcional y mayor mortalidad (Alotaibi, Wang, et al., 2017). En un estudio basado en la monitorización de marcadores de isquemia en microdiálisis, se ha sugerido que podría ser beneficioso tratar de descender la PIC hasta 15-20 mmHg, por debajo de los niveles que se suelen utilizar en el traumatismo cráneo-encefálico (TCE) (Samuelsson, Howells, et al., 2009), si bien esto no se ha refrendado posteriormente. En nuestros pacientes, utilizamos como umbral para el tratamiento, la cifra de 20 mmHg, igual que la que habitualmente se considera en los pacientes con TCE.

Tampoco existen recomendaciones de las sociedades científicas para el manejo de la hipertensión intracraneal en estos pacientes, y habitualmente se utilizan las recomendaciones establecidas para el manejo del TCE. El drenaje de LCR es una de las medidas usadas con mayor frecuencia, sobre todo cuando existen datos de dilatación ventricular (Alotaibi, Wang, et al., 2017).

El uso de suero salino hipertónico para reducir la PIC es una práctica habitual en el manejo de los pacientes con TCE, pero también se ha demostrado eficaz en los pacientes con HSA (Bentsen, Breivik, Lundar, y Stubhaug, 2004). Se ha visto que la administración de salino hipertónico consigue disminuir la presión intracraneal, mejorar la presión arterial, la presión de perfusión cerebral, y la oxigenación cerebral en estos pacientes y que los pacientes que responden a esta terapia, presentan mejor pronóstico (Al-Rawi et al., 2010).

El efecto de medidas de segundo nivel como la hipotermia, el coma barbitúrico o la craniectomía descompresiva, no está claro en estos pacientes.

Los resultados publicados con craniectomía descompresiva son variados. Mientras que algunos autores no encuentran beneficios en el pronóstico de los pacientes con HSA e HTIC que son sometidos a craniectomía descompresiva (Nagel, Graetz, Vajkoczy, y Sarrafzadeh, 2009), otros refieren que la evolución es buena en aquellos sometidos a esta intervención en relación con hematoma o edema subyacente, mientras que el pronóstico es malo, si la causa de la hipertensión es la presencia de infarto secundario (Dorfer, Frick, Knosp, y Gruber, 2010; Goedemans et al., 2018). Estas diferencias no se han encontrado en otros estudios (Guresir et al., 2009). En un reciente meta-análisis, se sugiere que, aunque la mortalidad de estos pacientes es elevada y el pronóstico es malo, no existen estudios con un grupo control adecuado en el que se compare la craniectomía descompresiva frente a otras medidas para el control de la HTIC refractaria en este grupo de pacientes (Alotaibi, Elkarim, et al., 2017). Algunos autores recomiendan su realización, cuando se han agotado las demás medidas para el control de la PIC (Mak, Lu, y Wong, 2013). En nuestros pacientes, la craniectomía descompresiva se realizó sobre todo en el transcurso de la cirugía para evacuación de hematomas de gran volumen, si bien en 5 casos se hizo para control de la HTIC, sin hematoma subyacente. De los 24 pacientes sometidos a esta cirugía fallecieron 7 (29,2%), mientras que la mortalidad en pacientes con HTIC, a los que no se realizó craniectomía fue de 42,4%.

La hipotermia se ha utilizado durante la cirugía del aneurisma, pero un estudio prospectivo y aleatorizado no pudo demostrar beneficios (Todd et al., 2005). En una revisión de la fundación Cochrane, no recomiendan su uso rutinario en pacientes con buena situación

clínica y no encuentran datos suficientes para emitir una recomendación en aquellos con mala situación clínica (L. Y. R. Li, You, y Chaudhary, 2012). Tampoco se han demostrado beneficios claros en pacientes con HSA y vasoespasma o HTIC, y además este tratamiento se asocia con una altísima tasa de efectos secundarios (Anei, Sakai, Iihara, y Nagata, 2010; Seule, Muroi, Mink, Yonekawa, y Keller, 2009). Sin embargo, esta medida se sigue utilizando en pacientes con HTIC, que no han respondido a otras medidas de control. Nosotros realizamos hipotermia en 13 pacientes, 11 de los cuales habían sido sometidos a craniectomía descompresiva. El 46,1% (6) de estos pacientes fallecieron, 3 (23,1%) presentaban secuelas graves a los seis meses, y 4 (30,8%) presentaban buena situación clínica ($mRankin \leq 3$).

Aunque el coma barbitúrico se sigue contemplando en la literatura como medida de segundo nivel para el control de la HTIC, se acompaña de importantes efectos secundarios, que en estos pacientes pueden ser especialmente perjudiciales, ya que entre otros provocan hipotensión, que puede ser muy perjudicial en el caso de ICT. Algunos autores recomiendan evitar su uso en este grupo de pacientes (Mak et al., 2013). En nuestro centro hemos abandonado su utilización.

5.2.2.4 Otras complicaciones

El desarrollo de isquemia cerebral tardía (ICT) fue una complicación neurológica frecuente en nuestro grupo, pero lo analizaremos en otro apartado. También en otro apartado analizaremos la presencia de lesiones isquémicas en el TC no atribuibles a ICT.

5.2.2.4.1 Infección del SNC

La aparición de meningitis/ ventriculitis en estos pacientes se asocia con el uso de DVE. Se ha reportado una incidencia entre el 3-5% (Dasenbrock et al., 2016; Laban, Rinkel, y Vergouwen, 2015), hasta 28,5% en series más antiguas (Frontera et al., 2008). Además, el 5-10% de los pacientes sometidos a craniectomía pueden presentar infecciones de la herida quirúrgica con o infecciones profundas como empiemas (Kurland et al., 2015). En nuestra serie, 14 pacientes (7,5%), presentaron ventriculitis asociada al DVE, sin diferencias entre los grupos. Además, en 3 pacientes sometidos a craniectomía descompresiva, apareció infección de la herida quirúrgica.

5.2.2.4.2 Estatus no convulsivo

Las convulsiones son relativamente infrecuentes en estos pacientes, con una incidencia entre 1-7%, siendo muchas veces una manifestación de resangrado (Diringer et al., 2011). No se recomienda el uso de fármacos anticonvulsivantes de modo profiláctico (Diringer et al., 2011; Mahmoud y Buxton, 2017). En concreto, el uso de fenitoína, se ha asociado con peor pronóstico funcional (Naidech, Kreiter, et al., 2005). En una revisión de la literatura reciente, se recomienda usar levetiracetam en caso de convulsiones (Mahmoud y Buxton, 2017). Las convulsiones se han asociado con mayor mortalidad (Rush et al., 2016).

La aparición de estatus no convulsivo, se ha relacionado con la presencia de un estado proinflamatorio, y con mal pronóstico (Claassen et al., 2014). La edad avanzada, la presencia de gran cantidad de sangre en las cisternas o de sangrado intraparenquimatoso, o la mala situación neurológica al ingreso, son factores de riesgo para la aparición de esta complicación

(Little et al., 2007). El tiempo de duración de las convulsiones en el EEG continuo, se ha relacionado con peor pronóstico y deterioro cognitivo a los 3 meses (De Marchis et al., 2016). En nuestra serie, se diagnosticó estatus no convulsivo en 6 casos (3,2%), de los cuales uno falleció y los demás presentaron graves secuelas en su evolución (mRankin a los 6 meses 4-5). Algunos autores recomiendan la monitorización con EEG continuo en los pacientes con mala situación, lo que permitiría detectar las convulsiones subclínicas y el estatus no convulsivo, y la aparición de patrones sugestivos de ICT (Kondziella et al., 2015). En nuestro centro, no tenemos la posibilidad de realizar EEG continuo. En casos con sospecha clínica se realiza EEG, y en aquellas situaciones en que se considera necesario, se puede prolongar el registro durante varias horas. Probablemente la realización de EEG continuo de modo precoz, nos habría permitido detectar mayor número de pacientes con estatus.

5.3 DIAGNÓSTICO DEL ANEURISMA

Tras el diagnóstico de HSA, se realizó estudio vascular para descartar la presencia de un aneurisma cerebral como origen del sangrado. En 153 pacientes (102 del grupo de estudio y 51 del grupo de controles), se realizó angioTC al ingreso. En todos, salvo 8 pacientes del grupo de casos y otros 8 del grupo de controles se realizó arteriografía cerebral (DSA) para confirmación del diagnóstico. En 15 de los pacientes sin DSA se aceptó el diagnóstico obtenido mediante angioTC, y en un único paciente, el aneurisma fue un hallazgo durante la evacuación quirúrgica de urgencia de un hematoma.

La DSA sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico del aneurisma, si bien en las últimas guías ya se reconoce el papel del angioTC, al que se considera en muchas ocasiones prueba suficiente para el diagnóstico, mientras que la DSA puede usarse cuando el diagnóstico no se logra por angioTC o sea necesario para planear el tratamiento (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013). El angioTC, realizado con nuevos aparatos con multidetectores, tiene una alta sensibilidad (98%; IC 95%: 97%- 99%) y especificidad (100%; IC 95%: 97%-100%) (Westerlaan et al., 2011), superior a los resultados obtenidos en estudios anteriores (Chappell, Moure, y Good, 2003). Los falsos negativos se producen sobre todo en las lesiones pequeñas o próximas a la base del cráneo (carótida interna o cerebral posterior), por la interferencia con las estructuras óseas a ese nivel (Westerlaan et al., 2011).

La angiografía con imágenes tridimensionales permite una mejor valoración anatómica del aneurisma y de las posibilidades de tratamiento (Anxionnat et al., 2001). En los últimos años se ha visto un aumento en la realización de angioTC, que no se ha acompañado de un descenso proporcional en la realización de DSA, lo que nos hace plantearnos la utilidad de seguir realizando las dos pruebas. En nuestro caso, en solo 8 de los 46 paciente a los que se realizó intervención quirúrgica, se utilizó el angioTC como prueba única prueba para el diagnóstico del aneurisma. En todos ellos, se indicó tratamiento quirúrgico urgente por presencia de hematoma y mala situación neurológica, con necesidad de evacuación quirúrgica inmediata de dicha colección. En el 60,9% de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y el 84,8% de los sometidos a tratamiento endovascular, se realizaron ambas pruebas para el diagnóstico del aneurisma. En nuestra serie, la correlación entre los resultados obtenidos con el angioTC para el diagnóstico del aneurisma, frente a la DSA fue excelente ($k=0,92$).

5.4 PREVENCIÓN DEL RESANGRADO

5.4.1 Cierre del aneurisma: tratamiento quirúrgico *versus* tratamiento endovascular

Tras los resultados del estudio ISAT (A. Molyneux, Kerr, Stratton, Sandercock, Clarke, Shrimpton, Holman, y Grp, 2002), en el que se demostró que tanto la mortalidad como el pronóstico neurológico eran mejores en los pacientes sometidos a tratamiento endovascular, frente al clipaje quirúrgico, dicha técnica se ha ido generalizando. Posteriormente, en el estudio BRAT (Barrow Ruptured Aneurysm Trial) (McDougall et al., 2012), se obtienen de nuevo mejores resultados con el tratamiento con coils, frente al tratamiento quirúrgico, pese a que en la aleatorización no se tienen en cuenta las características del aneurisma, lo que hace que los cruzamientos entre ambas ramas de tratamiento sean frecuentes.

Tanto en las guías europeas como en las americanas, se aconseja una valoración por un grupo interdisciplinar que incluya neurocirujanos y neuro radiólogos, para la decisión del modo de tratamiento. Se recomienda el tratamiento con coils, cuando ambas técnicas sean adecuadas para el tratamiento de la lesión. Factores que favorecen el tratamiento quirúrgico son la menor edad, la presencia de hematoma intraparenquimatoso con efecto masa o determinadas características del aneurisma, como su localización (cerebral media o pericallosa), cuello ancho, salida de ramas arteriales del saco aneurismático u otro tipo de configuración poco favorable para el tratamiento con coils. Factores que favorecen el tratamiento con coils incluyen la edad mayor de 70 años, la mala situación clínica y la localización en territorio basilar (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013). Finalmente, la decisión del tipo de tratamiento debe hacerse de modo individualizado (Britz, 2005)

En nuestro centro, la embolización con coils se ha utilizado desde 1996, siendo en los últimos años la técnica preferente. El 66,1% de nuestros pacientes fueron tratados inicialmente mediante embolización y el 23,7% mediante clipaje. Dos pacientes de cada grupo fueron sometidos a un segundo tratamiento por fracaso de la primera técnica. En el 10,2% no se trató el aneurisma.

Una de las principales preocupaciones con el tratamiento mediante coils, es que se consigue un menor porcentaje de pacientes con cierre completo de la lesión, y que con el paso del tiempo puede producirse repermeabilización o crecimiento del remanente de la lesión inicial, por lo que es necesario realizar nuevos procedimientos para completar el cierre del aneurisma. Tanto en el estudio ISAT, como en el BRAT, se ha hecho seguimiento a largo plazo, en el que se demuestra mayor tasa de repermeabilización y de retratamiento en los pacientes sometidos a embolización.

En el estudio ISAT, tras un seguimiento de 5 a 10 años, el 9% de los pacientes sometidos a tratamiento endovascular, frente al 0,9% de los que habían sido clipados, precisaron retratamiento. Además, el intervalo hasta el retratamiento fue mucho mayor en el grupo de tratamiento endovascular, con una media de 20,7 meses (rango 3-80 meses), frente a 5,7 meses (rango 1-18 meses) en los pacientes clipados (Campi et al., 2007). Tras un seguimiento entre 6-14 años, aparecieron 24 resangrados después del primer año, de los cuales 13 se produjeron por el mismo aneurisma que había sido tratado, 10 en el grupo de pacientes embolizados, frente a 3 en los clipados. El riesgo de mortalidad a los 5 años, era significativamente menor en el grupo de pacientes embolizados (RR 0,77; IC 95%: 0,61-0,98; p= 0,03), sin embargo, la proporción de pacientes que eran independientes era similar en ambos grupos (83% en el tratamiento endovascular y 82% en el tratamiento quirúrgico) (A. J.

Molyneux et al., 2009). A los diez años, la probabilidad de estar vivo e independiente era significativamente mayor en el grupo tratado con coils (OR 1,34; IC 95% 1,07–1,67), a pesar de un mayor riesgo de resangrado (A. J. Molyneux et al., 2015). Este mismo grupo se plantea la idoneidad del tratamiento con coils para pacientes menores de 40 años, dado que la diferencia de seguridad entre los dos procedimientos es escasa en este grupo de edad, y sin embargo, la protección a largo plazo es mayor con el clipaje (Mitchell et al., 2008).

En el estudio BRAT, se han publicado los datos de seguimiento a tres y seis años (Spetzler et al., 2013; Spetzler et al., 2015). En ellos, se demuestra mayor grado de obliteración del aneurisma con el clipaje, menor tasa de recurrencia del aneurisma y menor tasa de retratamiento. Concluyen que, con el paso del tiempo, no se mantiene la diferencia de pronóstico entre los pacientes tratados mediante coils o mediante cirugía. Únicamente en los pacientes con aneurismas de la circulación posterior, la embolización con coils resulta superior al clipaje quirúrgico. Además, en un estudio *post hoc*, encuentran mejores resultados con el tratamiento quirúrgico de los aneurismas de la arteria cerebral media, por las dificultades técnicas que suceden con frecuencia para el tratamiento con coils en esta localización, así como por la mayor duración a lo largo del tiempo de dicho tratamiento (Mooney et al., 2019).

En una revisión de la Cochrane, en la que se incluían cuatro estudios, pero el número mayoritario de pacientes provenía del estudio ISAT, se concluía que en pacientes en buena situación clínica, en los que el aneurisma pudiese ser tratado tanto mediante coils, como mediante clipaje quirúrgico, existía evidencia para escoger la embolización con coils como modo de tratamiento (Lindgren et al., 2018).

Sin embargo, en publicaciones recientes, no están tan claras las diferencias a favor del tratamiento con coils. En un meta-análisis que incluye 19 estudios, de los cuales, sólo 3 de ellos son aleatorizados y controlados, otros dos de cohortes prospectivos y el resto retrospectivos, concluyen que no existen ventajas del tratamiento con coils frente al clipaje quirúrgico en pacientes en mala situación neurológica (Xia et al., 2017). Resultados similares se obtienen en un estudio posterior, prospectivo, observacional, multicéntrico, no incluido en este meta-análisis (B. Zhao, Tan, et al., 2016). Tampoco se han encontrado diferencias en la mortalidad, tasa global de complicaciones o complicaciones neurológicas entre pacientes tratados mediante coils o mediante cirugía, en una muestra tomada de una base de datos en US (National Inpatient Sample), y que incluía 6555 hospitalizaciones con tratamiento quirúrgico y 15350 con tratamiento médico (Deutsch, Neifert, y Caridi, 2018).

En algunos estudios, también se ha destacado la asociación entre tratamiento quirúrgico del aneurisma y la menor necesidad de derivación ventrículo-peritoneal, que se ha atribuido al lavado de la sangre subaracnoidea durante la cirugía (de Oliveira, Beck, Setzer, et al., 2007; B. Zhao, Tan, et al., 2016).

En series antiguas, se describía mayor riesgo de vasoespasmo en los pacientes tratados con coils, lo que se atribuía a que durante la cirugía se lavaba el coágulo en el espacio subaracnoideo y esto podría disminuir la incidencia de esta complicación (Gruber et al., 1998). Sin embargo, en diversas publicaciones posteriores, incluyendo un meta-análisis, se concluyó que no existe asociación entre el modo de tratamiento del aneurisma y la aparición de vasoespasmo o de ICT (de Oliveira, Beck, Ulrich, et al., 2007; Dehdashti, Mermillod, Rufenacht, Reverdin, y de Triboleta, 2004; Dumont et al., 2010; Goddard, Raju, y Gholkar, 2004; Hoh et al., 2004). En nuestra serie, no hemos encontrado relación entre el modo de tratamiento del aneurisma y el desarrollo de ICT.

Otro aspecto importante es la demora del tratamiento. En las guías europeas, se recomienda realizar el cierre del aneurisma en las primeras 72 horas tras el inicio de los síntomas, independientemente del grado clínico del paciente (Steiner et al., 2013). Incluso en alguna serie corta, el tratamiento ultra precoz (menos de 24h desde el inicio de los síntomas) en pacientes en mala situación neurológica, se acompañó de mejor evolución clínica (Luo et al., 2015). Un retraso mayor de 72 h en el tratamiento del aneurisma, se acompaña de una mayor probabilidad de déficit neurológico moderado o severo (Attenello et al., 2016). En nuestros pacientes, el tratamiento se demoró más cuando se realizó clipaje quirúrgico: mediana de 4,5 días frente a 1,0 días cuando se hizo tratamiento endovascular ($p=0,017$). No hubo diferencias respecto a la demora del tratamiento entre casos y controles ($p=0,822$).

El 60,9% de los pacientes que fueron tratados quirúrgicamente en nuestro hospital presentaron algún tipo de complicación, incluyendo la aparición de lesiones isquémicas en el TC (50%), bien relacionadas con la manipulación quirúrgica (edema o contusión local) o con el clipaje temporal o definitivo de algún vaso. Este es un porcentaje especialmente elevado de complicaciones, comparado con otras series (McLaughlin y Bojanowski, 2004), pero en muchas sólo se recogen los problemas ocurridos durante la propia cirugía, fundamentalmente la ruptura del aneurisma, la oclusión de alguna rama arterial y el edema cerebral intraoperatorio (Fridriksson et al., 2002), mientras que nosotros también recogimos la aparición de áreas de edema/isquemia en el TC de control.

Un 17,1% de nuestros pacientes presentaron ruptura del aneurisma durante la cirugía. Esta incidencia es prácticamente idéntica a la recogida en un estudio prospectivo, multicéntrico, llevado a cabo en Suecia durante 1 año (17,5%) (Fridriksson et al., 2002). El porcentaje recogido en otras series es muy variable, entre 9,6 hasta 37,5 en el caso de aneurismas previamente rotos. La incidencia de esta complicación es considerablemente menor durante el clipaje de aneurismas que no han presentado ruptura previa (Chen et al., 2016; Oppong et al., 2018). Un mayor tamaño del aneurisma, la localización en la arteria comunicante anterior o la carótida interna, la aparición de resangrado antes de la cirugía, la gravedad de la situación clínica por el sangrado, incrementan el riesgo de esta complicación (Oppong et al., 2018).

La oclusión de alguna rama arterial se ha descrito en un 3,4% de las cirugías en un estudio multicéntrico, y supone un 12% de las complicaciones técnicas durante el procedimiento (Fridriksson et al., 2002).

El porcentaje de complicaciones inmediatas fue menor en el grupo de pacientes tratados con embolización (35,4%). La más frecuente fue la aparición de lesiones isquémicas en el TC, probablemente en relación con fenómenos embólicos o de vasoespasmo. Se objetivó embolismo arterial durante el procedimiento en 9,6%, que se manejó con antiagregantes intraarteriales (tirofiban) y/o trombectomía mecánica. La incidencia de complicaciones tromboembólicas referida en la literatura está entre el 4,7- 12,5% (Cronqvist et al., 1998; Fan et al., 2017; Orru, Roccatagliata, Cester, Causin, y Castellan, 2013). Algunos autores recomiendan la heparinización durante el procedimiento, al menos hasta que el aneurisma esté asegurado (Cronqvist et al., 1998; Orru et al., 2013). En nuestra serie, se administró heparina endovenosa en el 44% de los procedimientos, sin diferencias entre el grupo de estudio y de control. La utilización o no de este fármaco, dependía del criterio del radiólogo que realizaba el procedimiento.

Cuando se produce un fenómeno de tromboembolismo, se ha sugerido el uso de antiagregantes plaquetarios como abiciximab o tirofiban (Orru et al., 2013) o la extracción

mecánica del trombo, si el manejo farmacológico fracasa (Ihn, Shin, Baik, y Choi, 2018). Parece que el tirofiban o el epifibatide producen mayor tasa de recanalización que con abiciximab (Brinjikji, Morales-Valero, Murad, Cloft, y Kallmes, 2015). También se ha utilizado el tratamiento fibrinolítico local para el manejo de esta complicación (Cronqvist et al., 1998), sin embargo, dicho tratamiento se acompaña de una mayor mortalidad y morbilidad que los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (Brinjikji, McDonald, Kallmes, y Cloft, 2013). Factores que se han asociado con mayor riesgo de trombosis son: la historia de hipertensión, la localización en la arteria comunicante anterior, aneurismas de cuello ancho o con un ángulo entre el aneurisma y el vaso portador $< 60^\circ$ (Fan et al., 2017).

Un 5,6% de los pacientes presentaron resangrado durante el procedimiento. Se ha reportado una incidencia entre 1-5% de ruptura durante la embolización, que se asocia con los aneurismas de pequeño tamaño, la localización en la arteria comunicante anterior, la historia de HSA previa y probablemente el uso de balón para oclusión temporal de la arteria (Doerfler et al., 2001; Fan et al., 2017; Ihn et al., 2018; M. H. Li et al., 2006; Sluzewski, Bosch, van Rooij, Nijssen, y Wijnalda, 2001; Zheng, Liu, Leng, Xu, y Tian, 2016). Aunque algunos autores sugieren que, en la mayor parte de los casos, se puede continuar con el procedimiento de embolización y se producen pocas secuelas (Doerfler et al., 2001), otros presentan una mayor mortalidad que la ruptura durante la cirugía, hasta 40% (Ihn et al., 2018). En nuestra serie, fallecieron el 28,6% (2/7 pacientes) con ruptura durante la embolización, frente a 12,5% (1/8) de los pacientes que presentaron ruptura durante la cirugía.

En los últimos 20 años se han introducido diversas modificaciones de la técnica de embolización con coils, como el uso de stent o de balón de remodelado, que sirven de ayuda durante el tratamiento de aneurismas complejos, de cuello ancho o de pequeño tamaño (Chalouhi, Starke, et al., 2013; Malek et al., 2000; Nelson y Levy, 2001). Uno de los problemas que se presenta con el uso de stents, es la necesidad de administrar antiagregantes plaquetarios al paciente antes del procedimiento. Por ese motivo, se evita en muchos hospitales en la fase inmediata tras la ruptura del aneurisma. Sin embargo, en algunos estudios, no se ha encontrado mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas ni tromboembólicas, y tampoco diferencias en el pronóstico utilizando una u otra técnica (Chitale et al., 2013). Se ha sugerido que la tasa de recurrencia y el pronóstico a largo plazo es mejor en los casos tratados con stent, frente a la embolización convencional y al uso de balón de remodelado (Chalouhi, Starke, et al., 2013; F. Wang et al., 2016). El riesgo de complicaciones con estas técnicas es mayor en el tratamiento de aneurismas rotos, frente a aneurismas no rotos. En el caso de aneurismas rotos parece preferible el uso del balón de remodelado, ya que no es necesario el uso de antiagregantes plaquetarios y puede ser útil para el control de un sangrado intraprocedimiento si se produjese (Chalouhi, Starke, et al., 2013; F. Wang et al., 2016).

Otros dispositivos más recientes son los “flow-diverter”, que consiguen la trombosis espontánea del aneurisma al desviar el flujo sanguíneo del mismo, lo que además se puede acompañar del depósito de coils en el saco aneurismático. Estos dispositivos consiguen el tratamiento endovascular de aneurismas que hasta ahora era imposible tratar: aneurismas gigantes, fusiformes, de cuello ancho, “*blister-like*”, con ángulos de difícil acceso o con ramas arteriales que surgen del propio saco aneurismático (Saatci, Yavuz, Ozer, Geyik, y Cekirge, 2012). Para someter al paciente a esta técnica, también es necesaria la doble antiagregación antes del inicio del procedimiento, y que se ha de mantener unos 6 meses, seguida de ácido acetilsalicílico de modo indefinido. Además, es necesaria la heparinización durante el procedimiento (Saatci et al., 2012). Las complicaciones más frecuentes son el sangrado, los

eventos tromboembólicos y en aneurismas gigantes, persistencia o empeoramiento de los síntomas por efecto masa (Brinjikji, Murad, Lanzino, Cloft, y Kallmes, 2013; Saatci et al., 2012). Otra complicación también descrita, es la estenosis del vaso portador, que en alguna serie ha llegado al 30% a los seis meses (Lubicz et al., 2010). En el tratamiento de aneurismas gigantes es obligada la administración de corticoides, para suprimir la reacción inflamatoria producida por la trombosis del saco (Saatci et al., 2012). La tasa de complicaciones es mayor en aneurismas del territorio posterior, sobre todo en los aneurismas gigantes y en aneurismas de la arteria basilar, en donde la mortalidad es especialmente elevada (Wang, Shi, Zhang, Lu, y Ma, 2016).

Aunque en algún estudio se ha visto que con esta técnica se consigue una mayor tasa de oclusión de los aneurismas, con menor necesidad de retratamiento en el seguimiento (Chalouhi, Tjoumakaris, et al., 2013), con la evidencia existente hasta el momento y dada la alta tasa de complicaciones, no se puede recomendar el uso de estos dispositivos en pacientes que pudieran ser tratados con técnica convencional, debiendo limitarse a casos seleccionados (Arrese, Sarabia, Pintado, y Delgado-Rodriguez, 2013; Brinjikji, Murad, et al., 2013; Lubicz et al., 2010). Hay que tener en cuenta que muchos de estos estudios incluyen fundamentalmente experiencia con aneurismas no rotos.

En nuestra serie se utilizó embolización asistida por balón de remodelado en 16 casos, con complicaciones en 8 pacientes (50,0%), la más frecuente fue la protrusión de espiras en la luz arterial, pero que en 6 casos no provocó infartos inmediatos. Solo en un caso se utilizó stent, y en 3 más, un dispositivo “flow-diverter”. Se consiguió oclusión completa del aneurisma en 14/16 casos asistidos por balón, en el caso tratado mediante stent y en 2/3 de los pacientes tratados mediante “flow-diverter”.

Los pacientes tratados mediante coils, presentaron mejor situación clínica al alta de UCI ($p=0,005$), al alta hospitalaria ($p=0,006$) y a los seis meses ($p=0,044$) que los sometidos a clipaje quirúrgico. En una serie que presentamos previamente, con 106 pacientes, también encontramos mayor incidencia de complicaciones en el grupo de pacientes tratados quirúrgicamente y mejor situación clínica al alta hospitalaria en los pacientes embolizados ($p=0,038$) (Posada et al., 2011). Además, en el estudio multivariante, el tratamiento quirúrgico fue uno de los factores que se asoció con riesgo de mala evolución al alta hospitalaria ($GOS \leq 3$), (OR 4,5; IC 95% 1,5- 13,9), y a los seis meses ($mRankin \geq 3$), (OR 2,9; IC 95% 1,0- 8,3). Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico tuvieron menor supervivencia que los sometidos a tratamiento endovascular (155,6 días frente 210,6 días), pero esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,095$) y en el análisis multivariante este factor tampoco se relacionó con peor supervivencia.

Los pacientes a los que no se pudo cerrar el aneurisma tenían peor situación clínica al ingreso, mayor edad ($p<0,001$), menor estancia en UCI y hospitalaria, peor situación clínica al alta ($p<0,001$) y peor supervivencia ($p<0,001$).

5.4.2 Uso de antifibrinolíticos

Los fármacos antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico y el ácido ϵ -aminocaproico, han demostrado reducir la tasa de resangrado en los pacientes con HSA aneurismática (Hillman et al., 2002; Starke et al., 2008). Sin embargo, no han conseguido demostrar mejoría en el pronóstico de estos pacientes, probablemente por el aumento de la incidencia de ICT (Baharoglu et al., 2013). Otras complicaciones que se han asociado con estos fármacos

incluyen una mayor incidencia de trombosis venosa profunda, incluso en tratamientos a corto plazo (P. M. Foreman et al., 2015) y un mayor riesgo de hidrocefalia, si bien los datos en este sentido son contradictorios (Baharoglu et al., 2013; Harrigan, Rajneesh, Ardelt, y Fisher, 2010).

Las sociedades científicas recomiendan un cierre precoz del aneurisma como medida más eficaz para evitar el resangrado, pero tanto las guías americanas, como las publicadas por la Sociedad Española de Neurología, sugieren el uso de antifibrinolíticos, durante un periodo máximo de 72 horas, en aquellos casos en los que el cierre precoz no es posible (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013; Vivancos et al., 2014). Sin embargo, en la última revisión de la Cochrane sobre este aspecto, los autores no recomiendan su uso (Baharoglu et al., 2013).

En el momento actual, está en marcha un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, holandés, para valorar la utilidad de los antifibrinolíticos administrados de modo precoz, para evitar el resangrado ultra precoz (Germans et al., 2013).

En nuestro centro no se utilizan antifibrinolíticos en este grupo de pacientes.

5.5. DIAGNÓSTICO DE LA ICT

5.5.1 Estudio de la perfusión cerebral en pacientes con HSA

Se ha demostrado que existen múltiples fenómenos que pueden influir en el desarrollo de ICT. Inicialmente tras la hemorragia se produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) global que puede producir lo que se denomina isquemia global transitoria. Posteriormente aparecen alteraciones de la autorregulación (Budohoski et al., 2012; Fontana et al., 2015) y a nivel microvascular como vasoconstricción arteriolar, microtrombosis y diversos fenómenos inflamatorios que pueden llevar al desarrollo de ICT (Sabri et al., 2012; Sehba et al., 2012; Tso y Macdonald, 2013; Vergouwen et al., 2008).

Por otro lado, se ha visto que el vasoespasmo de las grandes arterias no siempre se acompaña de datos clínicos de ICT o desarrollo de infarto en el TC, y al contrario, puede existir ICT sin vasoespasmo demostrable (Dankbaar, Rijdsdijk, et al., 2009). De ello se deduce que el estudio del vasoespasmo no es suficiente para poder llegar al diagnóstico de ICT, y se hace necesario buscar una técnica que nos permita conocer la perfusión cerebral para predecir o diagnosticar la ICT.

5.5.1.1 Estudios radiológicos

Diversas técnicas de imagen nos permiten el estudio de la perfusión cerebral, que podemos dividir en dos grandes grupos. Aquellas que utilizan un marcador lipofílico, que difunde bien a través de la barrera hematoencefálica, en las que se mide la cantidad de trazador que se puede recuperar del tejido cerebral. Estas incluyen el SPECT (Tomografía de emisión de fotón único) y el Xe-TC (TC con Xenon).

Otras utilizan un agente que permanece dentro del espacio vascular y en las que se calcula el FSC en función de la cantidad de este presente dentro de los vasos sanguíneos de una determinada zona. Estas incluyen la RM de difusión/perfusión el TC de perfusión. Utilizan el principio del volumen central que establece que el FSC es el cociente entre el volumen sanguíneo de todos los vasos dentro un determinado volumen de tejido y el tiempo

medio de tránsito del marcador desde que entra en la arteria hasta que se recoge en el drenaje venoso ($FSC = VSC/TTM$). Tras la inyección del contraste se construye una curva que indica el cambio en la densidad del TC o de la intensidad en la RM de los tejidos según va pasando el contraste por los vasos. El área bajo dicha curva permite calcular el VSC. El TTM y el FSC, se obtienen mediante un método matemático denominado deconvolución. Para ello es preciso conocer la concentración de contraste en la arteria aferente y en las venas de drenaje. Para que este modelo sea válido es imprescindible que se mantenga la integridad de la BHE (Latchaw et al., 2003).

El Xe es un gas biológicamente inerte que es soluble en agua y en lípidos y que difunde libremente. Tras su inhalación, atraviesa la BHE y puede ser detectado mediante TC ya que tiene un comportamiento radiológico similar al yodo. El paso de la BHE depende de su solubilidad en los distintos compartimentos del cerebro, lo que depende del contenido en lípidos (Pindzola y Yonas, 1998).

Para la realización de la prueba es necesaria la inhalación de una mezcla de Xe (Xenon) y oxígeno. La mezcla más habitual consiste en una proporción de 28% de Xe y 72% de oxígeno. Inicialmente se hace un escáner de la cabeza, seguido de la adquisición de 6 láminas de 10 mm de grosor contiguas y repitiéndose 6 veces durante el periodo de inhalación, que generalmente es de 4 minutos. Es muy importante que se recolque la mesa entre cada escaneado exactamente en la misma posición.

Esta técnica tiene varias ventajas como que se basa en la realización de TC que es una tecnología ubicua. Se pueden realizar al mismo tiempo otros estudios con TC convencional y angioTC. La técnica es sencilla y en los lugares en que está implementada puede realizarse en cualquier momento. Es un método cuantitativo, y se pueden estandarizar sus valores entre distintos TCs. Puede ser útil en diferentes situaciones como la detección precoz del ictus, para diferenciar entre isquemia reversible e irreversible, o la identificación de la isquemia secundaria a vasoespasmio (Pindzola y Yonas, 1998).

Entre sus inconvenientes está que cualquier mínimo movimiento de la cabeza supone un problema, porque cada voxel estudiado debe permanecer en la misma localización durante los cuatro minutos que dura la prueba. Por ello es necesario sujetar la cabeza del paciente.

El Xe tiene un efecto sedante que puede llevar a agitación sobre todo en pacientes con alteraciones neurológicas. El uso de la proporción Xe 28% con oxígeno 72%, ha disminuido la incidencia de efectos secundarios como depresión respiratoria, agitación y sedación (Carlson et al., 2011).

Otro inconveniente es que no tiene capacidad para evaluar la viabilidad o funcionalidad celular (Latchaw et al., 2003).

El Xe-TC ha demostrado ser un método útil para detectar descenso en el FSC local asociado con manifestaciones clínicas de ICT (Fukui et al., 1992). Valores de FSC menores de 20-25 mL/100g/min se relacionan con datos clínicos reversibles de isquemia, mientras que valores inferiores a 15mL/100g/min, se asocian con el desarrollo posterior de infarto (Fukui et al., 1992). Otros autores sugieren diferentes umbrales (Rostami et al., 2014).

El SPECT es otro de los métodos que se sirve de un marcador que difunde la BHE. Se utiliza un radioisótopo como el tecnecio-99m (Tc-99m), unido a una sustancia capaz de atravesar la BHE y que es metabolizada por las neuronas y las células gliales, acumulándose en las mismas, como la *hexametilpropilenamina oxima* (HMPAO) o el *etil-cisteinato-dímero* (ECD). Se produce una captación de dicha sustancia proporcional al FSC. La imagen se puede

obtener en cualquier momento durante las primeras horas tras la inyección y se utiliza un contador del isótopo para el cálculo del FSC. Se utiliza un sistema semicuantitativo, que compara el recuento del marcador en regiones de ambos hemisferios, lo que puede llevar a errores en pacientes con alteraciones bilaterales (Latchaw et al., 2003).

Esta es una técnica rápida, fácil de realizar en los hospitales que tienen el hardware y software específico y no se producen artefactos por pequeños movimientos de la cabeza, por lo que no es necesario sedar al paciente. Entre sus inconvenientes se incluyen que no siempre está disponible, que es un método semicuantitativo, y no existen estándares de comparación. Es una técnica no anatómica y hay que asociarla con una prueba de imagen como un TC o una RM y presenta una baja resolución espacial (Latchaw et al., 2003). Diversos autores han publicado su utilidad para detectar la isquemia asociada al vasoespasmio y predecir mal pronóstico (Powsner, O'Tuama, Jabre, y Melhem, 1998; Rajendran, Lewis, Newell, y Winn, 2001; Tranquart et al., 1993).

La RM de difusión/perfusión, nos permite obtener amplia información, que incluye no solo la perfusión, sino también el estado funcional (difusión), y, al mismo tiempo, se pueden realizar múltiples secuencias, que nos aportan valiosa información anatómica, y estudio angiográfico. Nos permite estudiar todo el cerebro y no solo un área limitada del mismo (Latchaw et al., 2003). En los pacientes con datos de ICT, se han demostrado pequeñas áreas de alteración de la difusión rodeadas de otras más amplias de alteración de la perfusión, con elevación del TTM tisular y descenso del FSC regional (Rordorf et al., 1999). Aunque algunos autores encuentran un VSC normal en los territorios con descenso del FSC (Rordorf et al., 1999), en otras publicaciones se encuentran un descenso de VSC, junto con el descenso de FSC en territorios con vasoespasmio arteriográfico demostrado, atribuyendo el descenso del FSC a una alteración de la autoregulación que impide que aumente el VSC como respuesta al estrechamiento arterial secundario al vasoespasmio (Hattingen et al., 2008). Se ha visto que la RM de difusión/perfusión, consigue detectar alteraciones en fases precoces del vasoespasmio, al contrario que el SPECT, en el que no se presentan signos precoces (Ohtonari, Kakinuma, Kito, Ezuka, y Kanazawa, 2008). Otra ventaja, es que permite diferenciar entre lesiones reversibles, de predominio en la sustancia blanca, e irreversibles, que afectan sobre todo a la corteza cerebral (Condette-Auliac et al., 2001). También se ha demostrado que es más sensible que el DTC para la detección de la hipoperfusión secundaria al vasoespasmio (Hertel, Walter, Bettag, y Morsdorf, 2005). La RM también es útil para detectar alteraciones isquémicas en la fase aguda de la hemorragia en pacientes en mala situación clínica (Wartenberg et al., 2011).

Como inconvenientes presenta que es necesario un equipo caro, no tan accesible como un TC, el tiempo de adquisición es prolongado y la monitorización del paciente puede ser complicada. No existe estandarización entre los diferentes equipos de RM, de modo que no se pueden comparar datos absolutos, solo relativos (Latchaw et al., 2003; Turowski y Schramm, 2015). La calidad de la imagen depende también del modo de inyección ya que se trata de una técnica que mide el primer paso de contraste por los tejidos. Cuando se comparan los datos obtenidos con el SPECT, la RM de perfusión resulta menos sensible para detectar la hipoperfusión, sobre todo si es leve (Leclerc et al., 2002).

En otro apartado analizaremos el papel del TCP para la valoración de la perfusión cerebral.

5.5.1.2 Otros métodos para detectar hipoperfusión

El DTC se ha utilizado desde hace décadas para calcular el FSC y discutiremos su utilidad al final de este apartado. Además, se han utilizado otros métodos para inferir la aparición de isquemia en pacientes con HSA y mala situación clínica, subsidiarios de neuromonitorización multimodal, como la medición de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂) y la microdiálisis.

Mediante microdiálisis se pueden detectar cambios metabólicos que ocurren durante el vasoespasma (Unterberg, Sakowitz, Safrazaideh, Benndorf, y Lanksch, 2001). Diferentes marcadores de isquemia se han visto elevados en pacientes con vasoespasma o con síntomas de isquemia, como el lactato, el cociente lactato/piruvato, el glutamato o el glicerol (Nilsson, Brandt, Ungerstedt, y Saveland, 1999; Rostami et al., 2014; Schulz, Wang, Tange, y Bjerre, 2000). Es posible que la microdiálisis nos ayude a detectar precozmente la aparición de isquemia (Helbok et al., 2017; Patet et al., 2017; Samuelsson, Hillered, Enblad, y Ronne-Engstrom, 2009) y la respuesta a las medidas terapéuticas iniciadas (Sarrafzadeh et al., 2002), si bien su uso de modo generalizado no se ha extendido en estos pacientes. Algunos autores encuentran que la asociación entre el pronóstico neurológico y el descenso en la presión tisular de oxígeno o la elevación de marcadores de isquemia en microdiálisis, es débil y no puede ayudarnos a predecir el desarrollo de ICT (Kett-White et al., 2002).

Se ha demostrado hipoxia tisular cerebral, así como aumento de pCO₂ y descenso del pH, durante el desarrollo de ICT (Charbel, Du, Hoffman, y Ausman, 2000). También se ha encontrado alteración de la autorregulación cerebral, medida por el índice de reactividad de la PtiO₂ (ORx), lo que puede predecir el desarrollo de ICT e infarto, antes de que aparezcan manifestaciones clínicas (Jaeger et al., 2007). La medición de la PtiO₂ en el contexto de la cirugía para clipaje del aneurisma (Cerejo, Silva, Vilarinho, Dias, y Vaz, 2012; Gelabert-González, Fernández-Villa, y Ginesta-Galan, 2002), permite detectar hipoperfusión secundaria al clipaje temporal de la arteria portadora del aneurisma (Gelabert-González et al., 2002). Se ha encontrado relación entre valores más bajos de PtiO₂ (< 10mmHg) previos al clipaje temporal, y el desarrollo posterior de ICT (Cerejo et al., 2012).

El electroencefalograma continuo (cEEG) es una herramienta que nos permite detectar la ICT (Kondziella et al., 2015). Uno de los problemas que se plantea con esta técnica es la gran cantidad de datos generados, lo que supone un importante consumo de recursos humanos para su obtención e interpretación. Además, en las técnicas continuas son frecuentes los artefactos, que pueden interferir con la interpretación de los datos, por lo que se suele utilizar un software antia-artefactos. Diferentes parámetros derivados del análisis cuantitativo del EEG continuo (qEEG), como los cambios en la potencia total, descenso en el ratio alfa/delta, el índice compuesto alfa, el descenso en la variabilidad relativa alfa, o el ratio alfa-theta/delta, pueden predecir el desarrollo de ICT hasta 24-48 horas antes que otras técnicas, con una sensibilidad en torno a 90% y especificidad de 75-80%. Esta técnica sería especialmente útil en los pacientes en coma, en los que no se puede realizar una exploración neurológica (Balanca et al., 2018; Claassen et al., 2004; Claassen et al., 2013; Gollwitzer et al., 2015; Rathakrishnan, Gotman, Dubeau, y Angle, 2011; Rosenthal et al., 2018; Rots, van Putten, Hoedemaekers, y Horn, 2016; Vespa et al., 1997). Sin embargo, el qEEG no se ha extendido como herramienta de uso cotidiano para la detección de ICT (Wickering et al., 2016). Probablemente es necesaria una mejora en los sistemas de análisis cuantitativo del EEG, así como la realización estudios prospectivos de validación, para confirmar la utilidad del cEEG en la monitorización de estos pacientes (Gaspard, 2016).

Por otro lado, el cEEG nos permite detectar determinados patrones que se han asociado con peor pronóstico neurológico como la aparición de descargas epileptiformes, el estatus epiléptico eléctrico y la ausencia de patrón de sueño en el EEG (Claassen et al., 2006; Kondziella et al., 2015). El 3-19% de los pacientes en coma tras HSA a los que se realiza EEG, tienen actividad epileptiforme o estatus no convulsivo (Claassen et al., 2013). En nuestros pacientes, solo se detectó estatus no convulsivo en 6 (3,2%) pacientes, pero como hemos referido previamente, únicamente se realizaba EEG intermitente a pacientes en coma persistente sin otra causa aparente, y es posible que la realización de un mayor número de pruebas y de estudios continuos o prolongados nos habría permitido detectar más casos.

5.5.2 Utilidad del TCP en el estudio del FSC

Numerosos estudios avalan la utilización del TCP para el estudio del FSC. Se ha comparado con otros métodos reconocidos como el Xe-TC, o el SPECT, obteniéndose buena correlación entre ellos (Sviri et al., 2006; Wintermark, Thiran, Maeder, Schnyder, y Meuli, 2001).

Para su realización se utiliza un TC con multidetectores, capaz de realizar un estudio secuencial, de una sección de mayor o menor espesor, según las características del aparato. Así, dependiendo del número de filas de detectores en el TC se pueden hacer láminas de un grosor de varios milímetros hasta 16 centímetros con los nuevos aparatos con 320 filas de detectores.

Tras la inyección de una cantidad de contraste conocida, se monitoriza el paso del contraste a través de la vasculatura cerebral. Se produce un incremento transitorio de la atenuación de los tejidos que es proporcional a la concentración del contraste (Hoeffner et al., 2004).

Entre las ventajas de esta técnica se incluyen que el tiempo de adquisición de las imágenes es breve, que puede realizarse al mismo tiempo otros estudios como TC sin contraste y angioTC, y, que se puede diferenciar entre áreas de isquemia irreversible y tejido en riesgo (Latchaw et al., 2003).

Uno de los principales problemas que presenta, es que los valores que se obtienen de los diversos parámetros varían según el tipo de postprocesado que se utilice para la reconstrucción de los mapas de perfusión, de modo que no se han podido establecer unos valores umbrales estándar para el diagnóstico de la hipoperfusión, que puedan ser utilizados en todos los estudios (Bivard, Levi, Spratt, y Parsons, 2013a; Kamalian et al., 2012).

Existen dos algoritmos para la creación de los mapas de perfusión: el modelo de la máxima pendiente y el de la deconvolución. Este último tiene la ventaja de la que inyección de contraste es algo más lenta que con el primer modelo y por tanto es algo mejor tolerada (Hoeffner et al., 2004). En una reciente publicación se comparan ambos modelos y se aprecia una mayor sensibilidad para la detección de ICT y una mejor correlación con las alteraciones en la DSA del modelo de deconvolución frente al de máxima pendiente (Afat et al., 2018).

Un inconveniente con el modelo de la deconvolución es deben compararse los valores de atenuación en los tejidos con los obtenidos en una gran arteria y en una vena, generalmente un gran seno venoso, de modo que la elección de la arteria que se utiliza para realizar los cálculos puede producir cambios en los resultados (Wintermark et al., 2001). Generalmente se utiliza una de las arterias cerebrales anteriores o cerebrales medias.

Otro de los problemas es que solo se puede estudiar un área limitada del cerebro. El volumen cerebral que puede ser estudiado en una secuencia depende del número de filas de detectores del escáner (Konstas, Goldmakher, Lee, y Lev, 2009). Así con un escáner de 64 filas de detectores, puede estudiarse una lámina de 3,2 cm de espesor, como hemos hecho en nuestro centro. La utilización de escáneres multicorte de hasta 320 filas, nos permitiría incluir hasta 16 cm, lo que cubriría el cerebro completo, con lo que se podrían detectar áreas de isquemia que no se ven en el estudio de 4cm (Page et al., 2010). Además, este tipo de escáneres nos permitiría elegir una arteria de mayor calibre para hacer la comparación, como la carótida interna, y una gran área a nivel del seno sagital como señal venosa. Con ello se conseguiría un menor artefacto y parámetros de flujo más exactos (Page et al., 2010). El uso de estos escáneres supondría cierto aumento de la radiación utilizada. Así un protocolo que incluyese TC sin contraste, angioTC y TCP sometería al paciente a una radiación desde 7,52mSv con un TC de 64 filas a 10,6mSv con el de 320 filas (Diekmann et al., 2010). Otros autores, sin embargo recogen una menor radiación con el TC de 320 filas frente al de 64, de nuevo para un protocolo completo que incluya los tres estudios (7,6mSv vs 9,59mSv) (Page et al., 2010).

5.5.2.1 Papel del TCP en la detección de ICT

El TCP ha sido ampliamente utilizado para la detección de áreas de penumbra isquémica en pacientes con ictus isquémico agudo (Eastwood et al., 2002; Hoeffner et al., 2004; Klotz y Konig, 1999; Murphy et al., 2006; Wintermark et al., 2002).

En 2001 se publica el primer estudio en el que se utiliza el TCP para la detección de isquemia en los pacientes con vasoespasmo tras HSA. En este estudio demuestran una caída inicial del FSC en pacientes con HSA, incluso en aquellos sin datos de vasoespasmo en la angiografía y con buena situación clínica. La reducción inicial del FSC fue más notable en aquellos pacientes que posteriormente desarrollaron vasoespasmo o infartos en el TC (Nabavi et al., 2001).

El TCP se ha utilizado en dos momentos tras la HSA. Al inicio (primeras 48-72 horas), para la predicción del desarrollo de ICT posterior o en la fase de mayor incidencia de ICT para su diagnóstico (Washington et al., 2011).

5.5.2.2 Papel del TCP para la predicción del desarrollo posterior de ICT

Desde los primeros años del siglo XXI se han publicado varios estudios que sugieren que los pacientes con ICT tenían un descenso más acusado del FSC al ingreso (Nabavi et al., 2001). Otros autores obtienen resultados similares, con alteraciones del FSC y del TTM mediante un método semicuantitativo, en el TCP realizado en las primeras 72 horas tras la HSA, asociadas con ulterior desarrollo de ICT (van der Schaaf, Wermer, van der Graaf, Hoff, et al., 2006). Este mismo grupo publica también en 2006, otro estudio en el que concluyen que la asimetría interhemisférica en el FSC, se asocia con mayor riesgo de ICT (HR 0,63; IC 95% 0.46-0.86) (van der Schaaf, Wermer, van der Graaf, Velthuis, et al., 2006).

El mismo grupo publica más adelante otro estudio en el que comparan los datos obtenidos en el TCP al ingreso y a la semana de evolución. Concluyen que los pacientes que desarrollan ICT tienen menor FSC global al ingreso y más alteraciones focales en el TCP realizado posteriormente, mientras que los pacientes que no desarrollan ICT no tienen tanto

descenso global al ingreso ni presentan alteraciones focales en la evolución (Rijsdijk, van der Schaaf, Velthuis, Wermer, y Rinkel, 2008).

En otra serie encuentran que los pacientes con mayores alteraciones en el FSC y TTM al ingreso, tienen peor situación clínica al ingreso, peor pronóstico y mayor riesgo de desarrollar ICT (Lagares et al., 2012).

En un estudio se combinan los datos obtenidos del TCP realizado de modo hiperprecoz (en las primeras 12 horas tras el sangrado), y el volumen de sangre en el TC convencional, encontrando un modelo de predicción de mal pronóstico radiológico y clínico, que se relacionó con TTM prolongado y alto volumen de sangre en el TC (Etminan, Beseoglu, et al., 2013).

A pesar de estos resultados, en un meta-análisis se concluye que los parámetros de TCP al ingreso no pueden ser utilizados de modo fiable para predecir el desarrollo de ICT (Cremers et al., 2014).

Sin embargo, en otro metaanálisis publicado ese mismo año, se concluye que los pacientes con alteraciones en la perfusión en el TCP tenían 23 veces más probabilidad de presentar ICT, en comparación con los que tenían TCP normal. En esta revisión solo se incluyeron 6 estudios y entre los problemas detectados en la literatura incluyen la falta de una definición uniforme de ICT, así como las diferencias entre los distintos protocolos y métodos de postprocesado del TCP, que hacen difícil obtener conclusiones (Mir et al., 2014). Además, se mezclan estudios en los que se realiza TCP al ingreso con interés pronóstico, con aquellos en que el TCP se lleva a cabo en el momento de mayor riesgo de ICT.

En un reciente estudio, las alteraciones en TCP realizado en las primeras 72 horas tras el sangrado, en concreto la prolongación de TTP, se relacionan con la aparición posterior de ICT y la mala evolución clínica (Fragata et al., 2019).

5.5.2.3 Correlación entre vasoespasmo y alteraciones de la perfusión

En un estudio en pacientes con datos clínicos de vasoespasmo, se comparan los resultados de la arteriografía con el TCP en 23 pacientes. Aparecen alteraciones en 11 de ellos, en 9 casos se correlaciona con el mismo territorio en que aparece vasoespasmo severo y en 2 con vasoespasmo moderado. Las alteraciones consisten en aumento del TTM, con FSC normal y VSC elevado en 6 casos, aumento del TTM con disminución del FSC y VSC normal en dos casos, y aumento del TTM, con disminución de FSC y VSC en un único caso, que acabó desarrollando un infarto en el TC. En los dos pacientes con vasoespasmo moderado, la alteración consistió en aumento del TTM. Solo en un paciente con vasoespasmo severo en la arteriografía, el TCP fue normal. En este caso el vasoespasmo afectaba al territorio distal de la ACA, área no cubierta por el estudio de perfusión (Binaghi et al., 2007).

En 2008, se publica otro estudio comparando la aparición de alteraciones cualitativas en los mapas de perfusión, mediante unos scores de gran sencillez de aplicación, y la presencia de vasoespasmo en la arteriografía, encontrando una alta correlación, sobre todo con la presencia de alteración en el TTM ($r=0.939$, $p<0.001$) y de FSC ($r=0.907$, $p<0.001$). La alteración del TTM tuvo una sensibilidad de 92%, especificidad de 86%, VPP 79% y VPN 95%, mientras que las alteraciones en el FSC tuvieron una sensibilidad de 75%, especificidad de 95%, VPP 90% y VPN 87%. Se compararon también los valores cuantitativos, pero no se obtuvo mejor correlación con la DSA que la obtenida con el estudio cualitativo (Wintermark

et al., 2008). Este grupo había publicado en 2006 otro estudio retrospectivo, en el que valoraba la utilidad del angioTC y TCP para el diagnóstico de vasoespasma, concluyendo que la combinación de angioTC y TCP, con un umbral de TTM de 6,4 s, era la mejor para el diagnóstico de vasoespasma, siendo el TTM el parámetro aislado que mayor sensibilidad tenía para el diagnóstico de vasoespasma (Wintermark et al., 2006).

Otros autores demuestran también la aparición de alteraciones de la perfusión en áreas de vasoespasma severo (>50% de estrechamiento de la luz arterial), pero también en pacientes sin vasoespasma, sobre todo en territorios frontera de las diferentes arterias y a nivel de los surcos con mayor acumulación de sangre (Aralasmak et al., 2009). Esta falta de correlación entre las áreas de hipoperfusión y los territorios correspondientes a las arterias con vasoespasma ha sido recogida en otros artículos (Dankbaar, Rijdsdijk, et al., 2009; Vergouwen, Ildigwe, y Macdonald, 2011).

5.5.2.4 Correlación entre datos clínicos/ TC de ICT y alteraciones de la perfusión

En una publicación de 2009, se estudian pacientes con deterioro clínico tras HSA, con realización de TC, angioTC y TCP. Obtienen datos de 39 pacientes, 25 con deterioro clínico secundario a ICT y 14 con deterioro secundario a otras causas. El diagnóstico de hipoperfusión en el TCP se hace de modo cualitativo por comparación de los mapas de perfusión entre ambos hemisferios. Se considera hipoperfusión el descenso de VSC, aumento de TTM o descenso de FSC. El TCP es la prueba que mejor valor diagnóstico tiene con una sensibilidad de 0,84 (IC 95% 0,65-0,93), especificidad de 0,79 (IC 95% 0,52-0,92), VPP de 0,88 (IC 95% 0,69-0,96) y VPN de 0,73 (IC 95% 0,48-0,89) (Dankbaar, de Rooij, et al., 2009).

Este mismo grupo publica en 2010 otro estudio, en el que incluyen 136 pacientes, y analizan la correlación entre los valores absolutos de VSC, FSC, TTM y TTP y también en las ratios interhemisféricas de VSC y FSC y las diferencias interhemisféricas de TTM y TTP. Su objetivo es encontrar unos valores umbrales para el diagnóstico de ICT. Los pacientes se dividen en tres grupos, 50 con ICT, 35 estables y 45 con otras causas de alteración neurológica. Se utilizan curvas ROC para detectar aquellos valores de diferentes parámetros de perfusión que mejor se correlacionan con la presencia de ICT. Los parámetros que obtuvieron mejores resultados para el diagnóstico, con AUC >0,75 fueron un TTM > 5,85 s (AUC 0,76, sensibilidad 70%, especificidad 77%), una diferencia interhemisférica de TTM >1,08 s (AUC 0,78, sensibilidad 80%, especificidad 63%) y una diferencia interhemisférica de TTP > 0,99s (AUC 0,75, sensibilidad 0,7, especificidad 0,66) (Dankbaar, de Rooij, et al., 2010).

En otro estudio se realiza DTC seriado durante dos semanas y TC y TCP a los 3, 5, 7 y 14 días de evolución. Se hace evaluación cualitativa y cuantitativa de los datos del TCP. Se vio que la aparición de alteraciones en el TCP predijo el desarrollo de infarto en el TC siendo la alteración del TTP el parámetro más sensible (93%) y la disminución del FSC y del VSC, los más específicos (96%). El valor del DTC fue mucho menor ya que solo se obtuvo una sensibilidad de 58% y una especificidad de 50% (Pham et al., 2007). A pesar de estos resultados, este mismo grupo publica en 2014 un estudio en el que aboga por la combinación de DTC y TCP para el diagnóstico de vasoespasma o desarrollo de infarto en el TC (Westermaier et al., 2014).

Otros autores estudian el valor del TCP para detectar vasoespasmio en la DSA o datos clínicos de ICT/infarto en el TC, obteniendo unos umbrales de 35mL/100g/min para el FSC (90% sensibilidad y 68% especificidad) y un TTM 5,5 s (73% sensibilidad, 79% especificidad) (Sanelli et al., 2011).

Comparado con la DSA, el déficit de perfusión detectado mediante TCP, tiene mayor sensibilidad, pero menor especificidad para determinar la ICT (Killeen et al., 2011).

También se han comparado los datos de perfusión obtenidos con TCP, con otras técnicas como el SPECT y con Xe-TC, obteniéndose buena correlación con estas técnicas (Kanazawa, Kato, Ishikawa, Eguchi, y Teramoto, 2007; Sviri et al., 2006).

Las alteraciones en FSC y TTM se asociaron con déficit neurológico permanente y con desarrollo de infarto en el TC, presentando los pacientes que acabaron desarrollando infarto unos valores de FSC ligeramente inferiores y de TTM superiores que aquellos que tuvieron alteración neurológica pero sin desarrollo de infarto (Sanelli et al., 2013).

Otros autores sugieren un patrón evolutivo en las alteraciones de la perfusión tras la HSA, de modo que la hipoperfusión afecta a los territorios frontera antes que a otras áreas. Estos autores también subrayan el valor pronóstico de la presencia de asimetría en la perfusión cerebral (Lanterni et al., 2011).

En un metaanálisis se concluye que el TCP es útil para determinar si la causa del deterioro clínico durante el periodo de riesgo de ICT es la hipoperfusión (Cremers et al., 2014).

5.5.3 Diagnóstico de ICT en nuestra serie

En nuestro estudio, se realizó el diagnóstico de hipoperfusión mediante el método visual cualitativo, comparando las diferencias en los mapas de TTM, FSC y VSC entre ambos hemisferios. Además, se hizo estudio semicuantitativo, comparando ROIs situados en los diferentes territorios vasculares en ambos hemisferios. La asimetría en los mapas de TTM, en relación con prolongación del TTM, fue el dato que se utilizó para el diagnóstico de hipoperfusión, que, con frecuencia, pero no siempre, se acompañó de disminución del FSC. En la literatura, se ha demostrado en múltiples estudios que la prolongación del TTM es el método más sensible para la detección de hipoperfusión (Etminan, Beseoglu, et al., 2013; Lagares et al., 2012; Wintermark et al., 2008). Como hemos dicho en el capítulo de material y métodos, utilizamos una prolongación de >1s del TTM como criterio de diagnóstico. La disminución de VSC solo se apreciaba en situaciones de infarto establecido o en áreas de hematoma previo, por lo que no se consideró diagnóstica de hipoperfusión asociada a la ICT. En concreto, no se tuvieron en cuenta para el diagnóstico las alteraciones asociadas con hematomas previos o con isquemia de otros orígenes, como la relacionada con los procedimientos de cierre del aneurisma u otros, como la implantación de sistemas de derivación ventricular.

El uso de métodos cualitativos para el diagnóstico de la hipoperfusión, con la comparación de los mapas de color generados mediante la técnica de la deconvolución, ha sido reconocido en la literatura como un método válido para la detección de hipoperfusión (Dankbaar, de Rooij, et al., 2009; Pham et al., 2007; Wintermark et al., 2008). Es un método menos engorroso que el cuantitativo, que permite obtener datos fiables. El problema fundamental es que no es útil para detectar alteración de la perfusión global, ya que se basa en

la comparación de ambos hemisferios. Por ello tampoco hemos podido sacar conclusiones de los estudios realizados al ingreso para la predicción de ICT, ya que los fenómenos descritos en la literatura, sugieren hipoperfusión global en la fase inicial de la hemorragia como marcador de riesgo en la isquemia tardía (Nabavi et al., 2001; Rijdsdijk et al., 2008), que no hemos podido detectar. En 6 estudios de TCP realizados al ingreso hemos encontrado prolongación de TTM, que en dos de los casos atribuimos a hipertensión intracraneal. No pudimos obtener conclusiones acerca del significado de esta alteración en los demás casos.

Dado que nuestro estudio estaba dirigido a evaluar la práctica clínica diaria y la influencia que tendría la utilización de esta herramienta para la detección de la hipoperfusión, nuestro planteamiento era utilizar el método cualitativo para el diagnóstico inicial, y posteriormente hacer de modo retrospectivo un estudio cuantitativo. Sin embargo, esto no se pudo llevar a cabo, porque en la segunda mitad del periodo de selección de casos se introdujo un nuevo escáner para la realización de los estudios, de modo que estos fueron hechos de modo indiscriminado con uno u otro aparato, y dado que eran de diferentes marcas con software distintos, los valores absolutos de los diferentes parámetros no eran comparables.

Utilizamos los criterios de ICT definidos por un grupo de expertos internacional para uniformizar los estudios en este campo (Vergouwen et al., 2010). Definieron deterioro clínico relacionado con ICT, como la aparición de deterioro de consciencia (descenso de al menos dos puntos en la escala de Glasgow) o nueva focalidad neurológica, que no puedan atribuirse a otras complicaciones (hidrocefalia, resangrado, alteraciones metabólicas, etc.) y que se mantienen al menos una hora. Infarto secundario a ICT, es la presencia de una nueva lesión isquémica en el TC realizado dentro de las seis primeras semanas de la hemorragia, no atribuible al tratamiento del aneurisma (no presente en el TC de control a las 24-48h del cierre del aneurisma), la evolución de un hematoma o el tratamiento de la hidrocefalia.

Comparamos diferentes métodos de uso habitual para detectar la aparición de ICT: DTC, angioTC y TCP. En algunos casos también se realizó DSA, pero dado que en nuestro centro no se realiza intervencionismo para el tratamiento del vasoespasma, el número de casos fue bajo. Decidimos agrupar los pacientes en los que se detectaba vasoespasma por alguna técnica y ver su asociación con el desarrollo de ICT, frente a los pacientes con datos de hipoperfusión en el TCP. El TCP fue la mejor prueba para el diagnóstico de ICT, incluso mejor que la suma de datos obtenidos mediante las pruebas utilizadas para detectar vasoespasma. Obtuvimos una alta especificidad 89,7 (IC95% 78,9- 100) y VPP 86,7 (IC95% 72,8- 100), sin embargo la sensibilidad 55,3 (IC95% 40 - 70,6) fue menor que la recogida en la literatura. Esto probablemente se debe a que utilizamos únicamente comparación visual entre los dos hemisferios (método cualitativo), en la que solo se detectan alteraciones muy claras, mientras que con el uso de un método cuantitativo, se ha obtenido mayor sensibilidad (Dankbaar, de Rooij, et al., 2009; Pham et al., 2007; Sanelli et al., 2011; van der Schaaf, Wermer, van der Graaf, Hoff, et al., 2006; Wintermark et al., 2008). Así mismo, hay que tener en cuenta que utilizamos un escáner de 64 filas de detectores, y en la mayoría de los casos una lámina de 4 cm (solo en algunos se hizo una doble hélice, cubriendo un espesor de 8 cm), por lo que solo se estudia una pequeña porción del tejido cerebral. Por otro lado, el TCP ha demostrado gran utilidad para confirmar la presencia de ICT en pacientes con déficit neurológico, pero nosotros hemos utilizado esta prueba en pacientes que en el momento de su realización no mostraban necesariamente datos clínicos de ICT, aunque la realizábamos en el momento de mayor riesgo de presentar esta complicación.

En nuestra serie encontramos una incidencia de ICT del 46,2% (86 pacientes), con datos clínicos de ICT en el 29% (54 pacientes) y aparición de infarto en el TC atribuible a ICT en el 34,4% (64 pacientes). Entre nuestros pacientes con ICT, 32 (37,2%), presentaron datos clínicos y radiológicos, 22 (25,6%) tenían datos clínicos, pero no desarrollaron infarto, mientras que 10 (11,6%) presentaron infartos silentes y 22 (25,6%) casos que desarrollaron infarto, estaban sedados o en coma durante las semanas de mayor incidencia de isquemia. En una serie prospectiva que incluía 580 pacientes, encontraron una incidencia de ICT menor que en nuestro estudio (21%), de los cuales el 36% presentaban datos clínicos sin infarto en el TC, el 42% desarrollaron infarto y datos clínicos y el 21% infarto sin deterioro neurológico, incluyendo a pacientes que estaban en coma (Schmidt et al., 2008). En otras series se recoge una incidencia en torno al 30% (Hijdra et al., 1986; Mees, Kerr, Rinkel, Algra, y Molyneux, 2012; Roos et al., 2000). El valor predictivo del vasoespasmo en el DTC o en DSA fue sub óptimo para la detección de esta complicación (Rabinstein et al., 2004). Los infartos que aparecen en ausencia de vasoespasmo radiológico, suelen hacerlo en territorios frontera (Brown, Kumar, Dhar, Sampson, y Diringer, 2013). Algunos autores recomiendan el uso de neuromonitorización invasiva mediante presión tisular de oxígeno o microdialisis para detectar los cambios que preceden al desarrollo de infarto en los pacientes en mala situación clínica (Helbok et al., 2011).

La aparición de lesiones hipodensas no relacionadas con ICT en el TC fue más frecuente que el desarrollo de infarto asociado a ICT. En 86 pacientes (46%) aparecieron este tipo de lesiones, en 42 de ellos, además apareció infarto asociado a ICT. En 46 de estos pacientes la lesión fue secundaria al tratamiento quirúrgico o endovascular, que en 16 de ellos, se asoció también a áreas de hipodensidad secundarias a hematoma intraparenquimatoso, en 36 casos, solo se presentaron lesiones secundarias al hematoma intraparenquimatoso. La incidencia de lesión isquémica asociada al tratamiento quirúrgico y endovascular fue de 50% y 16% respectivamente.

Múltiples factores se han asociado con el desarrollo de infarto en estos pacientes, tanto relacionado como no con ICT: la cantidad de sangre en el TC, la situación clínica, el tamaño del aneurisma, los aneurismas del territorio posterior, la ruptura durante el clipaje, el vasoespasmo sintomático, la infección, la edad, el aumento de la presión intracraneal, el uso de DVE para el tratamiento de hidrocefalia (Ferguson y Macdonald, 2007; Kanamaru, Suzuki, y Taki, 2016; Rabinstein, Weigand, Atkinson, y Wijdicks, 2005). El tratamiento endovascular se ha asociado con menor incidencia de ICT (Mees, Kerr, et al., 2012) y de infarto cerebral (Jabbarli et al., 2015; Kanamaru et al., 2016). En nuestra serie, no encontramos diferencias en el desarrollo de ICT entre los pacientes tratados mediante técnica quirúrgica frente a los tratados con coils. En el análisis univariante, los factores significativos fueron la puntuación en la escala de Fisher, la edad, la presencia de vasoespasmo diagnosticado por cualquier técnica, la presencia de hipoperfusión en el TCP y la puntuación en la escala WFNS al ingreso. En el análisis multivariante, únicamente resultaron significativas la edad, la puntuación en la escala WFNS y la presencia de hipoperfusión en el TC.

Se ha demostrado que el desarrollo de infarto cerebral contribuye al mal pronóstico neurológico en estos pacientes, mientras que algunos autores no encuentran asociación con el vasoespasmo (Etminan, Vergouwen, y Macdonald, 2013; Vergouwen et al., 2011). Sin embargo, otros insisten en la importancia del vasoespasmo severo en el desarrollo de infarto cerebral en estos pacientes (Mortimer, Steinfort, Faulder, y Harrington, 2016). En nuestra serie la asociación de vasoespasmo detectado con cualquier técnica y desarrollo de ICT clínica o infarto fue pobre: sensibilidad 71%, especificidad 50%, VPP 66,7% y VPN 55,1%.

5.5.4 Utilidad del DTC para la detección del vasoespasmo y la ICT

El vasoespasmo en arteriografía fue descrito por primera vez en 1951 (Ecker y Riemenschner, 1951), siendo utilizado como método para la detección de esta complicación hasta los años 80 en que se describió la utilidad del DTC para determinar las velocidades de flujo en las arterias cerebrales y su relación con el vasoespasmo (Aaslid, Markwalder, y Nornes, 1982).

Hasta que se introdujo de modo habitual el uso del TCP para el diagnóstico de la ICT, en el hospital solo utilizábamos el DTC para la detección de vasoespasmo, ya que no se realizaban técnicas invasivas para el tratamiento de este y por tanto no se indicaba de modo habitual la DSA con ese objetivo. La decisión de iniciar o no la terapia hiperdinámica, se basaba en la detección de datos de vasoespasmo en la ACM, definido como una velocidad media de flujo mayor de 120 cm/s en la arteria cerebral media.

En muchos estudios en los que se evalúa la fiabilidad del DTC para el diagnóstico de vasoespasmo arteriográfico, se concluye que es una técnica de alta especificidad (en algunos casos apuntan hasta 100%), pero baja sensibilidad (Sloan et al., 1989). Algunos autores concluyen que solo los valores muy altos (>200 cm/s) o muy bajos (<120 cm/s), predicen de modo fiable la presencia o ausencia de vasoespasmo angiográfico, pero sin embargo un alto porcentaje de pacientes, presenta velocidades de flujo comprendidas entre estos valores (Vora et al., 1999). Otros autores concluyen que la velocidad media en la ACM es inadecuada para la estimación de vasoespasmo que sucede en M2 o más distalmente y sin embargo, con frecuencia el vasoespasmo que se produce en estos vasos distales se acompaña de daño isquémico más marcados (Okada et al., 1999).

En un metaanálisis realizado en 2001, que incluía 7 estudios, en que se comparaba el DTC con DSA, se encontró para la arteria cerebral media una sensibilidad del 67% (IC 95% 48- 87%), especificidad de 99% (IC 95% 98- 100%), VPP 97% (IC 95% 95- 98%), y VPN 78% (IC 95% 65%- 91%). Para la arteria cerebral anterior la sensibilidad fue 42% (IC 95% 11-72%), especificidad 76% (IC 95% 53- 100%), VPP 56% (IC 95% 27- 84%), y VPN 69% (IC 95% 43- 95%) (Lysakowski et al., 2001). Finalmente, los autores concluyen que el DTC puede ser utilizado para identificar los pacientes con vasoespasmo en la arteria cerebral media en donde tiene un alto valor predictivo positivo, mientras que los datos no son adecuados o demuestran falta de utilidad para el resto de las arterias. Esta falta de precisión en el resto de las arterias limita su utilidad para el diagnóstico de vasoespasmo. Parecidas conclusiones se obtienen en un meta-análisis mucho más reciente, en el que se incluyen 18 estudios, y que finalmente concluyen que tanto el DTC como el dúplex color son útiles para la detección de vasoespasmo en la arteria cerebral media, pero no para su exclusión, y existe una falta de evidencia sobre su utilidad para el resto de las arterias (Mastantuono, Combescure, Elia, Tramer, y Lysakowski, 2018).

Diversos autores han estudiado la capacidad del DTC para predecir el desarrollo de datos clínicos de ICT, siendo los resultados bastante pobres. Así en un estudio del año 2004, en el que se evaluaba la utilidad conjunta del DTC y DSA, para la predicción de la aparición del infarto en el TC, determinaron que la presencia de vasoespasmo en ambas técnicas tenía una sensibilidad 72%; especificidad, 68%; VPP, 67% y VPN 72% (Rabinstein et al., 2004). Otros autores encontraron que una velocidad pico en la arteria cerebral media mayor de 190 cm/s se asociaba con aparición de déficit neurológico, con una sensibilidad de 57%, especificidad de 88%, y VPP 75% (Grosset, Straiton, McDonald, Cockburn, y Bullock, 1993), sin embargo no encontraron ninguna diferencia en las velocidades en los estudios realizados antes de la

aparición de los datos clínicos de isquemia, con lo que concluyen que el valor predictivo de isquemia de este parámetro es nulo. También se ha demostrado en un estudio una relación entre la presencia de vasoespasmio en ACM, con la aparición de infarto en el TC, mediante un modelo de regresión logística, obteniéndose una OR 3,11, (IC 95% 1,46–6,59), sensibilidad de 82,6% y 69,6%, especificidad de 41,4% y 77,1%, VPP de 31,7% y 50,0% y VPN 87,9% y 88,5% cuando la velocidad de flujo media era mayor de 120 y 180 cm/s respectivamente (J. Y. Lee et al., 2006).

En otro estudio se concluye que casi el 40% de los pacientes con ICT, no llegan nunca a alcanzar velocidades medias >120 cm/s en el DTC, viendo que la sensibilidad para la predicción de vasoespasmio era de 63%, especificidad 52%, VPP 26%, VPN 84% (Carrera et al., 2009).

En un meta-análisis encontraron que la capacidad del vasoespasmio en el DTC para predecir el desarrollo de ICT era muy elevada con una sensibilidad del 90% (IC 95% 77%–96%), especificidad 71% (IC 95% 51%–84%), VPP 57% (IC 95% 38%–71%), y VPN 92% (IC 95% 83%–96%) (Grosset et al., 1993; Kumar et al., 2016). Los datos que obtenemos en nuestros pacientes son bien diferentes, sobre todo en cuanto a sensibilidad y VPN. Cuando comparamos la presencia de alteraciones en el DTC (velocidad media en ACM superior a 120cm/s), con la aparición de ICT, obtuvimos una sensibilidad de 36,6 (IC 95% 20,6- 52,6), especificidad de 78,6 (IC 95% 61,6- 95,6), VPP 71,4 (IC 95% 49,7- 93,1) y VPN 45,8 (IC 95% 30,7- 61,0). Probablemente, esta falta de sensibilidad se pueda relacionar con el número de estudios realizados: solo se hizo DTP en 98 pacientes (52,7%), y el número de estudios que se les hizo fue bajo, con un promedio de pruebas por paciente de 1,9 en el período de controles y 1,3 durante el período de casos.

El territorio vértebro-basilar ha sido menos explorado con esta técnica, si bien algunos autores refieren alta correlación entre el vasoespasmio en DSA y las velocidades de flujo en la arteria basilar y en la vertebral. Así tomando una velocidad media superior a 60 cm/s en cualquiera de estas arterias, encontraron una sensibilidad de 44% y especificidad de 87,5% en la arteria vertebral y sensibilidad de 76,9%, especificidad 79,3%, en la arteria basilar. Si el umbral de velocidades se incrementaba a 80 cm/s en la vertebral y 95 cm/s en la basilar, se alcanzaba una especificidad del 100%, si bien la sensibilidad era 27% y 39% respectivamente (Sloan et al., 1994). En otro estudio en el que se comparaba el vasoespasmio con la hipoperfusión medida mediante SPECT, encontraron que 79,3% de los pacientes con hipoperfusión a nivel troncoencefálico, tenían datos de vasoespasmio en la arteria basilar en el DTC. Sólo 50% de los pacientes con velocidad media mayor de 115 cm/s en la arteria basilar presentaban isquemia en el tronco (Sviri et al., 2004).

Aunque la velocidad de flujo obtenida mediante DTC, se ha tomado como una medida indirecta del FSC, en alguna publicación no se ha encontrado ningún tipo de relación entre dicha velocidad y el FSC medido con PET (Minhas et al., 2003), mientras que otros incluso han encontrado un aumento de flujo local medido con Xe-TC en las regiones correspondientes a velocidades pico más altas con el DTC (Clyde, Resnick, Yonas, Smith, y Kaufmann, 1996). Estos mismos autores no encuentran correlación entre las velocidades pico en el DTC y la aparición de datos clínicos de isquemia.

Por tanto, en la literatura existen autores que recomiendan la utilización de esta técnica como método de elección para la detección del vasoespasmio por su fácil acceso a pie de cama, posibilidad de monitorización, repitiendo tantas pruebas como sean necesarias, y alto valor predictivo de ICT (Kumar y Alexandrov, 2015), mientras que otros consideran que

únicamente podemos obtener valores fiables a nivel de la arteria cerebral media, y que la correlación entre vasoespasma en el DTC y desarrollo de ICT es al menos, imperfecta (Carrera et al., 2009; Grosset et al., 1993; Lysakowski et al., 2001; Mastantuono et al., 2018). Algunos sugieren que, la combinación de estudios de DTC como método de detección inicial de vasoespasma, seguido de TCP, puede ser útil para la detección de vasoespasma clínicamente relevante (Hickmann et al., 2013). En alguna publicación encuentran correlación entre el aumento de las velocidades y el aumento del flujo sanguíneo regional, por lo que recomiendan no basar decisiones clínicas únicamente en los datos del DTC (Firlik, Kaufmann, Jungreis, y Yonas, 1997). En un reciente estudio en que se analizan varios centros en los que se realiza DTC de modo seriado, frente a otros en los que no se hace este tipo de estudio, no se consigue mejorar la detección de ICT en los centros que se hace el estudio seriado frente a los que no lo hacen. Incluso encuentran peor pronóstico en aquellos centros en que se hace DTC seriado, lo que atribuyen a la toma de decisiones terapéuticas que podrían influir negativamente en la evolución de los pacientes (Hollingworth, Jamjoom, Bulters, y Patel, 2019).

A pesar de que en el protocolo de manejo clínico que se adoptó en el hospital, se contemplaba la realización de al menos un DTC “basal”, antes del cuarto día y otro entre el 5-7 día, aunque el paciente no tuviese signos clínicos de ICT, lo cierto es que el DTC se realizó solo en el 52,7% de los pacientes y si separamos por grupos, todavía menos en el grupo de estudio (44,3%), tras la introducción del TCP. Esto probablemente se deba a la percepción del clínico de la escasa utilidad de esta prueba para la detección precoz de ICT, y su baja correlación con la aparición de signos clínicos o radiológicos de ICT. Esta percepción se corresponde con los resultados estadísticos que luego hemos obtenido al realizar el análisis. El doppler fue una prueba de baja sensibilidad (36,6; IC 95% 20,6-52,6), y bajo VPN (45,8; IC 95% 30,7-61,0), con mejores valores de especificidad (78,6; IC95% 61,6-95,6) y VPP (71,4; IC 95% 49,7-93,1), para la detección de ICT.

En la literatura también se recoge la baja tasa de utilización del DTC para la monitorización en pacientes con HSA. Así recientemente se publica un estudio en el que evalúan el uso de DTC en estos pacientes entre los años 2002 y 2011, basándose en los datos obtenidos del Nationwide Inpatient Sample (NIS) en Estados Unidos, y concluyen que solo en el 1,5% de los pacientes en dicho periodo se ha utilizado este tipo de monitorización, a pesar de las recomendaciones en las guías de manejo (Kumar, Albright, Donnelly, Shapshak, y Harrigan, 2017). Entre los motivos que podrían justificar esta baja utilización incluyen, que esta técnica no es considerada el “*gold standard*”, para el diagnóstico del vasoespasma, puesto ocupado por la DSA; que no existe evidencia de que el uso del DTC mejore la evolución clínica, y que, cada vez, existe más evidencia de que hay otros mecanismos además del vasoespasma que producen isquemia en estos pacientes. Así, el posible descenso en la percepción de la relevancia que tiene el vasoespasma en el pronóstico puede contribuir a la baja utilización del DTC (Kumar et al., 2017).

5.6. MANEJO DE LA ICT

Se han ensayado diversas medidas tanto para la prevención como para el tratamiento de la isquemia cerebral tardía. Algunas de ellas se han dirigido al tratamiento del vasoespasma, y aunque han demostrado su eficacia en este campo, esto no siempre se ha acompañado en una disminución de la incidencia de ICT, ni de una mejoría del pronóstico (Etminan, Di Vergouwen, Ilodigwe, y Macdonald, 2011). En la actualidad, solo dos medidas se

recomiendan en las guías de la American Heart Association: el uso de nimodipino oral y la terapia hipertensiva, mientras que las guías europeas, únicamente recomiendan el nimodipino oral (Connolly et al., 2012; Steiner et al., 2013).

5.6.1 Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio bloquean el influjo de calcio dentro de las células de músculo liso, y por tanto disminuyen el vasoespasmo. Se han estudiado diversos antagonistas del calcio para el tratamiento del vasoespasmo, pero los que cuentan con mayor soporte son el nimodipino y el nicardipino.

5.6.1.1 Nimodipino

El nimodipino es el único fármaco que se sigue recomendando para la prevención del desarrollo de ICT. En una revisión Cochrane, incluyendo 3361 pacientes, se concluye que el nimodipino oral reduce el riesgo de mal pronóstico y de ICT, lo que no se ha demostrado con otros antagonistas del calcio o con el nimodipino endovenoso (Dorhout Mees et al., 2007). Aunque no se ha demostrado que consiga disminuir el vasoespasmo, se ha visto que podría tener un efecto neuroprotector por un mecanismo no aclarado (Kamp, Dibué, Schneider, Steiger, y Hänggi, 2012).

La dosis recomendada es 60 mg/4h por vía oral. El problema es que con frecuencia produce hipotensión que obliga a reducir dicha dosis. Se ha demostrado que la reducción en la dosis de nimodipino oral se acompaña de un peor pronóstico (Sandow, Diesing, Sarrafzadeh, Vajkoczy, y Wolf, 2016; Wessell et al., 2017).

En nuestro hospital está protocolizado el uso de nimodipino oral a una dosis de 60 mg/4h, y no se administra nimodipino endovenoso.

5.6.1.2 Nicardipino

En la revisión realizada para la Cochrane del año 2007, no se conseguían demostrar beneficios con otros antagonistas del calcio, diferentes del nimodipino (Dorhout Mees et al., 2007).

El nicardipino se ha administrado por diferentes vías, incluyendo intraarterial, intraventricular, e implantes de liberación retardada colocados durante cirugía (Barth et al., 2007; Dodson et al., 2019). Con los diferentes métodos de administración intracraneal de nicardipino se ha conseguido una mejoría del vasoespasmo, pero los efectos sobre el pronóstico no están tan claros. Una de las preocupaciones es el riesgo de infección del sistema ventricular (Dodson et al., 2019; Hafeez y Grandhi, 2019; Lu et al., 2012). Son necesarios estudios de alta calidad para comprobar su eficacia.

5.6.1.3 Magnesio

El magnesio podría tener diversos efectos en estos pacientes. Por un lado, es un inhibidor de los canales de calcio por distintos mecanismos, y se ha demostrado que se trata de un potente vasodilatador. Además, podría tener un efecto neuroprotector, que podría deberse a la atenuación de la corriente de glutamato que sucede durante la fase excitotóxica post

isquémica, evitando que aparezca y por tanto protegiendo el cerebro de un daño mayor (Odom, Zuckerman, y Mocco, 2013).

En la revisión Cochrane sobre el papel de los antagonistas del calcio para el manejo de la ICT, se concluye que el magnesio podría ser un buen tratamiento, pero no existen evidencias que apoyen su uso (Dorhout Mees et al., 2007). En dos grandes estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y comparado con placebo (IMASH y MASH2), no se consiguió demostrar la eficacia del magnesio en estos pacientes (Dorhout Mees et al., 2012; G. K. Wong et al., 2010). Tampoco se ha demostrado que mejore el pronóstico neurológico cuando se administra de modo profiláctico (Golan, Vasquez, Ferguson, Adhikari, y Scales, 2013).

5.6.2 Terapia hiperdinámica

Las primeras publicaciones acerca de la terapia hiperdinámica o “triple H” datan de principios de los años 80 del pasado siglo. Mediante la expansión de volumen y el uso de vasopresores, se pretendía elevar la presión arterial, en pacientes en los que se suponía que existía una alteración de la autorregulación y por tanto mejorar el flujo en áreas pobremente perfundidas por el vasoespasma (Kassell et al., 1982). Inicialmente conocida como “Triple H” (hipervolemia, hemodilución, hipertensión), este tratamiento se basaba en lograr una hiperhidratación, lo que secundariamente conduciría a hemodilución, e inducir hipertensión. Se ha sugerido que con este tratamiento se consigue revertir el vasoespasma, pero no disminuir la incidencia de déficit neurológico secundario a ICT (Treggiari, Walder, Suter, y Romand, 2003).

Existe controversia respecto al mejor manejo de la volemia en estos pacientes. Aunque algunos autores se plantean usar la hipervolemia de modo profiláctico (K. H. Lee, Lukovits, y Friedman, 2006), con esta medida no se ha conseguido disminuir la aparición de síntomas de ICT, ni mejorar el pronóstico y además no está exenta de complicaciones, por lo que no se recomienda (Egge et al., 2001). Aunque algunos recomiendan evitar la hipovolemia, que sucede con frecuencia en estos pacientes (Diringer y Zazulia, 2017; Lennihan et al., 2000), en otras publicaciones refieren que el balance hídrico positivo se acompaña de peor pronóstico, e incluso algunos sugieren que una hipovolemia ligera puede ser beneficiosa (Ibrahim y Macdonald, 2013; Kisson et al., 2015; Sakr et al., 2016).

En los últimos años se ha cuestionado la utilidad relativa de cada uno de los componentes de la “triple-H”, para mejorar el flujo sanguíneo cerebral. Aunque algunos autores afirman que la hipertensión consigue una elevación del FSC (Dankbaar, Slooter, Rinkel, y van der Schaaf, 2010), otros no consiguen demostrar dicha respuesta, y sugieren que son necesarios estudios aleatorizados, prospectivos, con suficiente tamaño para comprobar este efecto (Gathier et al., 2015). Se ha sugerido que la hipervolemia produce un efecto negativo sobre la oxigenación tisular cerebral que contrarresta los efectos beneficiosos de la hipertensión (Muench et al., 2007). Recientemente se ha publicado un estudio en el que se planeaba incluir 240 pacientes, pero fue interrumpido cuando habían reclutado 41 pacientes, por el lento ritmo de inclusión y la falta de efecto en la perfusión cerebral de la intervención. En el mismo se concluye que no hay datos que demuestren un efecto beneficioso de la terapia hiperdinámica, que ésta aumenta el riesgo de efectos secundarios graves (Gathier et al., 2018). En otro estudio piloto aleatorizado, con 20 pacientes, no se encuentran diferencias en la puntuación en la escala mRankin a los seis meses, entre pacientes sometidos a hipervolemia frente a normovolemia, ni en los pacientes sometidos a hipertensión frente a normotensión (Togashi et al., 2015).

Ente las complicaciones de la “Triple H”, se incluyen el edema de pulmón, la hiponatramia dilucional, complicaciones del catéter de Swan-Ganz, y a nivel cerebral, edema cerebral, hipertensión intracraneal, infarto hemorrágico, riesgo de resangrado, e incluso encefalopatía posterior reversible (K. H. Lee et al., 2006; Muhammad et al., 2016; Wartenberg y Parra, 2006).

Otra de las dudas que se ha planteado con la terapia hiperdinámica, es si debe utilizarse en pacientes con aneurismas co incidentales, por el riesgo de sangrado por otra lesión. Sin embargo, se ha referido en la literatura, que dicho riesgo es mínimo, a pesar de la hipertensión inducida (Reynolds et al., 2015).

En las guías europeas de 2012, concluyen que no existe evidencia derivada de estudios controlados que demuestre el beneficio de este tratamiento en pacientes con ICT (Steiner et al., 2013), mientras que en las guías americanas, se recomienda mantener la euvolemia e inducir la hipertensión cuando hay datos de ICT, excepto si el paciente presenta espontáneamente hipertensión (Connolly et al., 2012).

A pesar de todas estas dudas, en nuestro centro se utiliza la terapia hiperdinámica para el manejo de los pacientes con datos de vasoespasmo o con signos clínicos de ICT, y este tratamiento se incluyó en el protocolo de actuación. En la fase control de nuestro estudio, la indicación de iniciar terapia hiperdinámica se basaba o bien en la presencia de vasoespasmo en el DTC o bien en la aparición de datos clínicos de ICT. En el periodo de casos, se añadía la presencia de hipoperfusión en el TCP. Se trataron 14 pacientes (19,7%) del grupo de controles, frente a 50 (43,5%) del grupo de casos, alcanzando esta diferencia significación estadística. Entre los pacientes que finalmente se diagnosticaron de ICT, bien por aparición de alteraciones clínicas sugestivas o bien por desarrollo de infarto en el TC, solo 58% recibieron terapia hiperdinámica. Entre aquellos que presentaron datos clínicos de ICT, el porcentaje de tratamiento fue del 77,8%, pero fue bastante menor en pacientes con datos de isquemia en el TC (54,7%), lo que probablemente tuvo que ver con la presencia de infartos clínicamente silentes, y que no fueron detectados hasta que ya estaban establecidos.

El manejo se basa en reposición de la volemia con cristaloides, tratando de evitar la hipovolemia, y en añadir aminas presoras (noradrenalina) si no se alcanza el objetivo de TA sistólica (160-180mmHg según la situación clínica). En pacientes espontáneamente hipertensos no se añadían aminas presoras. En el 72% de los pacientes se utilizaron dosis elevadas de noradrenalina ($> 0,2$ microg/kg/min durante más de 6 horas). El tratamiento se prolongó hasta 22 días, con promedio de 10 días (ds 5,2). En el 40,6% de los pacientes se recogieron complicaciones relacionadas con el mismo, sobre todo hiponatremia (17,2%), hipernatremia (9,4%), poliuria (17,2%) y un único caso de EAP.

5.6.3 Tratamiento endovascular del vasoespasmo

Desde hace décadas se han utilizado diversas técnicas intraarteriales para el tratamiento del vasoespasmo, que incluyen la angioplastia con balón (Firlik et al., 1997), la instilación de fármacos vasodilatadores o la combinación de ambas, cuando no hay respuesta a las medidas farmacológicas o están contraindicadas (Kimball, Velat, Hoh, y Participants Int, 2011; Weiss et al., 2019). La angioplastia es eficaz cuando se actúa sobre vasos proximales de gran tamaño, mientras que la administración de vasodilatadores se prefiere cuando la afectación ocurre en vasos distales. En las guías americanas, se recomienda en pacientes con vasoespasmo sintomático, que no responden al tratamiento hipertensivo (Connolly et al.,

2012), mientras que en las guías europeas no se nombra esta terapia (Steiner et al., 2013). Estas recomendaciones se basan en series de casos y consenso de expertos, ya que no existen estudios aleatorizados que comparen este tratamiento con el tratamiento convencional (Boulouis et al., 2017). También existen pocos estudios que comparen el uso de angioplastia frente a la administración intraarterial de fármacos, salvo alguna pequeña serie (Kerz et al., 2016).

En un estudio aleatorizado en el que se realizó angioplastia de modo profiláctico en las primeras 96 horas tras la HSA, no se consiguió demostrar una disminución en la aparición de ICT, ni mejoría en el pronóstico neurológico (Zwienenberg-Lee et al., 2008).

El uso de angioplastia con balón no está exento de complicaciones, que incluyen embolismo, trombosis, disección e incluso ruptura vascular (Francoeur y Mayer, 2016; Imamura, Sakai, Satow, Iihara, y Investigators, 2018; Terry et al., 2006; Zwienenberg-Lee et al., 2008). En una serie japonesa, que revisaba de modo retrospectivo el tratamiento endovascular del vasoespasmo, recogían que en el 78% de los pacientes el modo de tratamiento elegido era la inyección intraarterial de vasodilatadores y que las complicaciones durante el procedimiento aparecieron en un 3% de los casos, siempre en relación con la angioplastia (Imamura et al., 2018).

La papaverina fue uno de los fármacos más utilizados en este contexto, sin embargo, tiene un efecto transitorio, que obligaba a veces a tratamientos repetidos (J. K. Liu et al., 2004) y además se ha descrito neurotoxicidad (W. S. Smith et al., 2004), por lo que, algunos autores ya no recomiendan su uso (Connolly et al., 2012). Se ha probado también, el uso de milrinona, otro inhibidor de la fosfodiesterasa, con buenos resultados angiográficos, pero también con efecto limitado en el tiempo, pero serían necesarios más estudios para comprobar estos buenos resultados (Fratelli, Cholley, Losser, Saint Maurice, y Payen, 2008).

Los antagonistas del calcio son los fármacos más usados en Estados Unidos con este fin (McGuinness y Gandhi, 2010). Se han utilizado el nimodipino (Kerz et al., 2012; J. H. Kim, Park, Park, Kang, y Hwang, 2009), el nicardipino (Hoh y Ogilvy, 2005; McGuinness y Gandhi, 2010) y el verapamilo (Jun et al., 2010; Mazumdar, Rivet, Derdeyn, Cross, y Moran, 2006). Se ha probado el uso de nimodipino intraarterial en perfusión continua, como terapia de rescate en pacientes con vasoespasmo que no responde a tratamiento convencional, con buen resultado clínico y radiológico (Bele et al., 2015; Hockel et al., 2016; Weiss et al., 2019), aunque esta terapia puede acarrear complicaciones significativas a nivel hemodinámico, infecciones y elevación de la presión intracraneal (Kieninger et al., 2018).

El fasudil se usa principalmente en el Japón, con buenos resultados angiográficos, aunque los datos provienen de series de casos (Nakamura et al., 2013; Tachibana et al., 1999).

La infusión intraarterial de vasodilatadores presenta efectos transitorios, por lo que con frecuencia ha sido necesario repetir el tratamiento o recurrir a perfusiones prolongadas. Además, se pueden presentar complicaciones con todos ellos, como hipertensión intracraneal, secundaria al aumento de volumen vascular por la vasodilatación, hipotensión sistémica y convulsiones (Rahme et al., 2013).

La eficacia de este tipo de tratamientos se ha cuestionado (Goel, Aggarwal, Salunke, Kumar, y Chhabra, 2016). En un reciente meta-análisis, concluyen que, aunque las técnicas endovasculares consiguen disminución del vasoespasmo, no se encuentra mejoría en el pronóstico de los pacientes frente al tratamiento médico convencional (Yao, Hu, y You, 2017).

A pesar de la falta de evidencia, estos tratamientos se siguen utilizando de modo bastante extendido. En nuestro centro no realizamos tratamiento endovascular del vasoespismo.

5.6.4 Otros fármacos

El clazosentan, magnesio, tirilazad o simvastatina no han conseguido demostrar beneficios ni en el tratamiento ni en la prevención de ICT, a pesar de que se han realizado estudios de alta calidad y con un importante número de pacientes. Otros tratamientos como el cilostazol, el ácido eicosapentaenoico, la eritropoyetina, la heparina y la metilprednisolona han obtenido buenos resultados en estudios de pequeño tamaño o no aleatorizados, que es necesario confirmar mediante otros de mayor calidad (Diringer y Zazulia, 2017; Veldeman et al., 2016).

Teniendo en cuenta que, probablemente los mecanismos que desencadenan la ICT se inician en el momento en el que se produce la hemorragia, parece que la investigación sobre su tratamiento debería dirigirse a estas primeras fases (G. J. E. Rinkel, 2016).

5.6.4.1 Clazosentan

La interacción entre la endotelina-1 y el óxido nítrico es esencial para mantener una vasodilatación adecuada y un suficiente flujo sanguíneo durante la HSA. Se ha demostrado que los antagonistas de la endotelina pueden revertir el vasoespismo cerebral. El clazosentan es el fármaco de este grupo que más se ha probado. Sin embargo, en un estudio aleatorizado, doble ciego, comparando clazosentan y placebo, que incluyó 1157 pacientes, todos sometidos a clipaje quirúrgico del aneurisma, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad, el pronóstico neurológico, ni la aparición de datos clínicos o infarto por ICT. Sin embargo, hubo más complicaciones pulmonares, anemia e hipotensión, en los pacientes tratados con clazosentan (Macdonald et al., 2011). En un estudio posterior, que incluía pacientes sometidos a embolización con coils, se comparó la respuesta frente a placebo y dos dosis diferentes de clazosentan: 5 mg y 15 mg. Con la dosis de 15 mg se conseguía una disminución de eventos relacionados con el vasoespismo, con ninguna dosis se logró una mejoría en el pronóstico neurológico (Macdonald et al., 2012).

5.6.4.2 Estatinas

Se han investigado porque pueden tener diversos efectos en los mecanismos que provocan daño cerebral durante la HSA: pueden mejorar el flujo sanguíneo cerebral, tienen efecto antiinflamatorio, mejoran la función vasomotora endotelial e inhiben la agregación plaquetaria, entre otros (Kirkpatrick et al., 2014).

En un gran estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, comparado con placebo, no se demostró ningún efecto a corto ni a largo plazo en la evolución de estos pacientes (Kirkpatrick et al., 2014). Tampoco se ha demostrado eficacia, incrementado la dosis de dicho fármaco (G. K. C. Wong et al., 2015). En un reciente meta-análisis, se concluyó que, aunque las estatinas disminuyen la incidencia de vasoespismo, no tienen efecto sobre la aparición de ICT o la mortalidad (Shen et al., 2017).

5.6.4.3 Albúmina

Podría tener efectos neuroprotectores por diversos mecanismos, incluyendo una mejoría de la perfusión cerebral secundaria a un incremento en la presión oncótica, efectos antioxidantes y antiinflamatorios. En el estudio ALISAH, se concluye que la administración de albúmina es segura y podría mejorar el pronóstico de estos pacientes, si bien son necesarios más estudios (Suarez, Martin, Calvillo, Bershad, y Venkatasubba Rao, 2015; Suarez et al., 2012).

5.6.4.4 Cilostazol

Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 3. Tiene efectos antiagregantes, vasodilatadores, disminuyendo el vasoespasmio mediante la inhibición de radicales libres de oxígeno, y disminuye la apoptosis, tiene efectos antiinflamatorios, inhibe la peroxidación de los lípidos e induce la síntesis de óxido nítrico (Matsuda et al., 2016).

Se ha probado en estudios clínicos pequeños y en un estudio reciente aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, comparado con placebo, que incluyó 148 pacientes, se ha visto que consigue reducir el vasoespasmio sintomático y mejorar el pronóstico, sin efectos secundarios graves (Matsuda et al., 2016). Son necesarios estudios de mayor tamaño para confirmar estos resultados.

5.6.4.5 Fasudil

Es un inhibidor de la Rho quinasa, que suprime la liberación de calcio intracelular, produce vasodilatación, tiene efecto protector sobre las neuronas, mejora la función neurológica e inhibe las lesiones cerebrales isquémicas y previene y revierte el vasoespasmio cerebral (G. J. Liu et al., 2012). Se utiliza ampliamente por vía endovenosa en Japón, donde está incluido en las medidas recomendadas en sus guías para la prevención del vasoespasmio (Imamura et al., 2018; Matsuda et al., 2016; J. Zhao et al., 2006) e incluso se ha probado por vía intraarterial (Nakamura et al., 2013). En un metaanálisis en el que se incluyen 8 estudios, con un total de 843 pacientes, concluyen que el fasudil disminuye el riesgo de vasoespasmio angiográfico y clínico, el riesgo de infarto cerebral, incrementa la posibilidad de buena recuperación. En 6 de esos estudios el comparador fue el nimodipino (G. J. Liu et al., 2012).

5.6.4.6 Milrinona

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, con propiedades inotrópicas y vasodilatadoras, que se ha utilizado a nivel intratecal mediante catéter intraventricular y también catéter lumbar, así como endovenoso e intraarterial, en series cortas (Fratice et al., 2008; Sadamasa, Yoshida, Narumi, Chin, y Yamagata, 2014)

5.6.4.7 Heparina

En un par de series de pequeño tamaño y retrospectivas, la administración de heparina no fraccionada durante varios días, se acompañó de una reducción significativa de la aparición de vasoespasmio e infarto cerebral, pero no están claros los efectos sobre el pronóstico

neurológico (M. Bruder et al., 2017; Simard et al., 2010). Se trata de observaciones preliminares y son necesarios más estudios para comprobar este efecto.

5.6.4.8 Eritropoyetina

La eritropoyetina tiene efectos neuroprotectores, que aún no están completamente aclarados, pero que incluyen la inhibición de la apoptosis, aumento de la neurogénesis, reducción de la excitotoxicidad, modulación del óxido nítrico, efectos antioxidantes, de modulación de la liberación de neurotransmisores, efectos antiinflamatorios, promueve la angiogénesis, lo que preserva las células endoteliales y disminuye la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) (Turner, Mammis, y Prestigiacomo, 2010). En un estudio preliminar, no se ha demostrado efecto sobre la incidencia global de vasoespasma, aunque sí sobre la del vasoespasma grave y la aparición de infarto cerebral. Tampoco se demostró un claro beneficio sobre el pronóstico neurológico (Tseng et al., 2009). En otro estudio se ha visto que produce una elevación de la presión tisular cerebral de oxígeno en estos pacientes (Helbok et al., 2012). Las dosis necesarias para producir estos efectos son mucho mayores que las usadas habitualmente para la estimulación de la eritropoyesis. Dosis tan elevadas pueden producir efectos secundarios como incremento del riesgo de trombosis, hipertensión y disminución del flujo sanguíneo renal (Turner et al., 2010).

5.6.4.9 Ácido eicosapentaenoico

Se ha visto que puede tener un efecto vasodilatador e inhibir el vasoespasma, además inhibe la activación plaquetaria y actúa como antiinflamatorio. En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, multicéntrico, con 163 pacientes, en el que se administraba el fármaco por vía oral, desde el día después de la cirugía de clipaje del aneurisma, se demostró disminución del vasoespasma y de la clínica asociada, aunque no se encontraron diferencias en el pronóstico neurológico a los 30 días (Yoneda et al., 2014).

5.6.4.10 Metilprednisolona

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, se administraron dosis altas de metilprednisolona durante 3 días. No se consiguió disminución de la incidencia de ICT, pero sí mejoría del pronóstico al año (Gomis et al., 2010). Este estudio ha levantado algunas dudas, ya que uno de los factores que se ha asociado con el mal pronóstico en estos pacientes es el desarrollo de ICT, y, sin embargo, conseguían mejoría del pronóstico, sin disminución de la incidencia de ICT.

5.6.5 Otras estrategias

Se ha relacionado el vasoespasma con la sangre depositada en las cisternas, de modo que se han ensayado diversas terapias para lavar dicha sangre, con el propósito de disminuir el vasoespasma. Habitualmente durante la cirugía del aneurisma se realiza un lavado de las cisternas con suero fisiológico y sin embargo, no se ha logrado encontrar una disminución de ICT en estos pacientes respecto a aquellos en que se realiza embolización con coils (Diringer y Zazulia, 2017).

El uso de fibrinolíticos para disolver el coágulo bien administrados durante la cirugía o bien con catéter intratecal se ha probado en diversos estudios. En un meta-análisis se obtuvieron buenos resultados, con disminución del riesgo de ICT, de mal pronóstico e incluso mortalidad, pero los estudios incluidos en el análisis eran en su mayoría no aleatorizados (Amin-Hanjani, Ogilvy, y Barker, 2004). En un estudio piloto posterior, se administró fibrinolítico mediante drenaje ventricular, con lo que se consiguió mayor rapidez en el aclaramiento de la hemorragia, pero no diferencias en la aparición de ICT, la necesidad de válvula de derivación ventrículo-peritoneal ni en el pronóstico neurológico a seis meses (Kramer et al., 2014).

Otra técnica que se ha probado es el drenaje de LCR a nivel lumbar. En un estudio publicado en el año 2004, abierto, controlado, se obtuvo una reducción significativa de vasoespasma clínico y sus secuelas, una menor estancia hospitalaria y un mejor pronóstico neurológico (Klimo, Kestle, MacDonald, y Schmidt, 2004). En otro estudio posterior, aleatorizado, se consigue disminución en la aparición de ICT y mejoría en el pronóstico neurológico al alta, pero no diferencias en el pronóstico a los seis meses (Al-Tamimi et al., 2012).

5.7. MORTALIDAD Y PRONÓSTICO

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio fue valorar la utilidad diagnóstica del TC de perfusión en la ICT, y en el apartado 5.5 hemos discutido este aspecto. El otro objetivo era ver si con la introducción de un protocolo que incluyese el TCP para el diagnóstico de la ICT, conseguíamos un cambio en el pronóstico neurológico de nuestros pacientes.

5.7.1 Mortalidad

El 16,7% de nuestros pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario, sin que encontrásemos diferencias entre los grupos de control y estudio. La causa más frecuente de muerte fue el resangrado (32,3%), seguido de infarto masivo secundario a ICT (29,0%). El resto de los fallecimientos se repartió por igual entre el sangrado inicial (9,7%), complicaciones sistémicas (9,7%), hipertensión intracraneal (9,7%) y complicaciones del tratamiento (9,7%).

En grandes series se ha publicado una mortalidad en torno al 36%, con un descenso gradual de la misma en la segunda mitad del siglo XX, sobre todo en las últimas décadas (Hop, Rinkel, Algra, y vanGijn, 1997; T. J. Ingall, Whisnant, Wiebers, y Ofallon, 1989; Johnston, Selvin, y Gress, 1998; Lovelock, Rinkel, y Rothwell, 2010; Stegmayr et al., 2004). En un registro epidemiológico en Hong Kong, también se constata un descenso en la mortalidad desde 38% en 2002 hasta 19% en 2010 (G. K. C. Wong, Tam, Zhu, y Poon, 2014). Sin embargo, este descenso de la mortalidad no se ha continuado de modo tan claro en el siglo XXI. Así, en otra serie, que incluía hospitales de Nueva Zelanda y Australia, aunque se objetiva un descenso de la mortalidad desde el año 2000 hasta el 2015, desde el 35,4 al 27,2%, el ingreso después del año 2003 no se relaciona con descenso de la mortalidad (Udy, Vladic, et al., 2017). Otros autores refieren cifras que no se han modificado en los últimos años (Sandvei et al., 2011). En series españolas se recoge una mortalidad entre 24-26% (Arboix y Martí-Vilalta, 2000; Giménez-Muñoz et al., 2016). Nuestra mortalidad es prácticamente superponible a la que teníamos en una serie previa (17%), que incluía dos cohortes de pacientes, una de los años 1998-1999 y otra del año 2009 (Posada et al., 2011).

Estas cifras son algo más bajas que las recogidas en la literatura quizá porque en nuestro estudio solo incluimos aquellos pacientes que han sobrevivido lo suficiente como para diagnosticar el origen aneurismático del sangrado, excluyendo algunos otros en pésima situación neurológica y que fallecen sin completar el diagnóstico.

Los pacientes con menor supervivencia fueron aquellos en los que no se pudo tratar el aneurisma. Entre otros factores que se asociaron a menor supervivencia estaban: la puntuación en la escala WFNS, el resangrado, la presencia de hematoma intraparenquimatoso y la aparición de lesiones isquémicas no atribuibles a ICT. En el análisis de regresión de Cox, una menor puntuación en la escala WFNS al ingreso fue el único factor que se relacionó de modo independiente con mayor supervivencia.

En la literatura, los factores asociados a mortalidad hospitalaria que se describen son similares: edad, resangrado, situación clínica al ingreso, necesidad de ventilación mecánica, cantidad de sangre en TC de ingreso, APACHE II (Lantigua et al., 2015; V. H. Lee et al., 2014; Udy, Vladic, et al., 2017). El resangrado es una de las causas más frecuentes de muerte, como también sucedió en nuestra serie, si bien la buena situación clínica antes del resangrado y un manejo agresivo del paciente tras esta complicación, pueden mejorar el pronóstico (B. Zhao, Yang, et al., 2016).

Otros factores que se han asociado con aumento de la mortalidad son el desarrollo de complicaciones cardíacas (alteraciones en el ECG, elevación de la cTnI o del proBNP, desarrollo de hipotensión o de edema pulmonar) (Lantigua et al., 2015; Norberg, Odenstedt-Herges, Rydenhag, y Oras, 2018) y la aparición de convulsiones (Rush et al., 2016).

Cifras elevadas de determinados marcadores de daño neuronal como la proteína S-100 β también se han asociado con mayor mortalidad (Lopez et al., 2015).

En el estudio ISAT, se recoge menor mortalidad en los pacientes sometidos a tratamiento endovascular frente a tratamiento quirúrgico (A. J. Molyneux, Kerr, Yu, Clarke, Sneade, Yarnold, Sandercock, y Grp, 2005). En nuestra serie no encontramos diferencias en la supervivencia entre los pacientes tratados mediante coils o mediante clipaje quirúrgico. Aquellos pacientes con aneurismas que no pudieron ser tratados, fueron los que presentaron peor supervivencia y situación clínica al alta, pero también eran los que tenían peor situación clínica al ingreso y mayor edad.

5.7.2 Pronóstico neurológico

El 62,4% de nuestros pacientes presentaban buena situación clínica al alta de UCI y 64,0% al alta hospitalaria (GOS 4-5). A los 6 meses, el 61,5% de los pacientes estudiados (182), tenían una puntuación en la escala mRankin de 0-2, sin que, en ninguno de los momentos analizados, encontrásemos diferencias significativas entre casos y controles.

Múltiples factores se han asociado a un peor pronóstico en estos pacientes: edad, situación neurológica al ingreso, resangrado, necesidad de derivación ventricular, aneurismas de la circulación posterior, presencia de hematoma intraparenquimatoso o sangrado ventricular, necesidad de derivación ventricular, aparición de ICT, el desarrollo de complicaciones infecciosas (Acioly et al., 2019; Fragata et al., 2019; Galea, Dulhanty, Patel, y Hemorrhage, 2017; Guresir et al., 2008; Lagares et al., 2001; Taufique et al., 2016), La presencia de infarto cerebral, asociado o no con vasoespasma, es uno de los factores que más

influyen en la evolución neurológica de estos pacientes (Rosengart, Schultheiss, Tolentino, y Macdonald, 2007; Vergouwen et al., 2011).

Se han estudiado varios marcadores de daño neuronal para predecir el pronóstico de los pacientes con HSA, entre ellos, la proteína S100 β , la enolasa neuronal específica, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), apolipoproteína E (apoE). De ellos la proteína S100 β es la más estudiada y la que parece tener mayor validez. Se ha relacionado con la gravedad de la hemorragia, el desarrollo de ICT y el pronóstico neurológico. También se ha encontrado relación entre los niveles de enolasa en LCR, y el pronóstico, pero no con los valores de dicho marcador en suero (Hong et al., 2014; Moritz, Wernat, Bele, Graf, y Woertgen, 2010; Quintard, Leduc, Ferrari, Petit, y Ichai, 2016).

Diversos marcadores de inflamación y de daño celular o endotelial, incluyendo citoquinas pro inflamatorias, BNP (péptico natriurético cerebral), factor de von Willebrand, endotelina-1, entre otros se han encontrado elevados en relación con la propia hemorragia, con el daño cerebral precoz y también con la aparición de vasoespismo y de ICT, pero los datos existentes todavía no permiten su utilización en la clínica como marcadores de pronóstico (Mrozek, Dumurgier, Citerio, Mebazaa, y Geeraerts, 2014; Watson, Ding, Khattar, Everhart, y James, 2018)

Entre los motivos por los que los pacientes con mayor edad evolucionan peor, se incluyen peor situación clínica al ingreso que los más jóvenes, mayor incidencia de sangrado intraventricular e hidrocefalia, mayor tasa de resangrado, y comorbilidades previas como la diabetes, la hipertensión, presencia de patología pulmonar, cardíaca o cerebrovascular, aunque en una serie que incluía unos 906 pacientes, la edad fue un factor independiente de mal pronóstico en el análisis multivariante (Lanzino et al., 1996). En nuestra serie, la edad fue un factor independiente de mala evolución al alta de UCI (OR 1,1; IC 95% 1,0- 1,1), al alta hospitalaria (OR 1,1; IC 95% 1,0- 1,1), y a los seis meses (OR 1,1; IC 95% 1,0- 1,1), aunque no se asoció con peor supervivencia. Los pacientes con aneurismas no tratados tenían también mayor edad.

Aunque la situación clínica al ingreso es uno de los factores que se asocia con mayor mortalidad y peor evolución neurológica, este no debe ser el único dato que condicione las decisiones terapéuticas en estos pacientes. El manejo agresivo, incluyendo el cierre del aneurisma, debe plantearse incluso en los pacientes con mala situación clínica al ingreso (LeRoux, Elliott, Newell, Grady, y Winn, 1996). En nuestra serie, la mayor puntuación en la escala WFNS se acompañó de peor situación neurológica al alta de UCI (OR 2,1; IC 95% 1,4- 3,1), hospitalaria (OR 2,1; IC 95% 1,4- 3,0) y a los seis meses (OR 2,0; IC 95% 1,4- 2,8) y menor supervivencia (OR 1,6; IC 95% 1,1- 2,4)

Determinadas comorbilidades previas, como la hiperglucemia, la obesidad, la hipertensión (Juvela, Siironen, y Kuhmonen, 2005), y la aparición complicaciones sistémicas como alteraciones cardíacas, infecciones, se acompañan de peor evolución, con mayor riesgo de muerte, mala evolución neurológica y aparición de ICT (van der Bilt et al., 2009) . En nuestro estudio, en el análisis univariante tanto de la supervivencia como del pronóstico, decidimos incluir únicamente las infecciones y no estudiamos la influencia de otras complicaciones sistémicas. La presencia de infecciones se acompañó de un aumento de la estancia en UCI y hospitalaria y peor situación neurológica en todos los momentos evaluados, si bien no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante. Esto se debe probablemente a que la infección apareció en los pacientes más graves y que tenían más

medidas invasivas: neumonía en pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada, infección del SNC en pacientes con DVE o con cirugía de urgencias.

Algunos autores encuentran que en la mayoría de los pacientes con mala evolución neurológica, ésta se debe al sangrado inicial (34%) y al resangrado (30%), y consideran que el tratamiento de la ICT, solo tendrá efectos menores sobre la evolución de estos pacientes, a pesar de la alta incidencia (28%) de esta complicación (Roos et al., 2000), mientras que otros consideran que éste es el factor modificable que más influye en la calidad de vida de estos enfermos (Taufique et al., 2016).

El desarrollo de ICT se acompaña de peor pronóstico neurológico a corto y largo plazo (Acioly et al., 2019; Connolly et al., 2012; Olsen et al., 2019; Steiner et al., 2013). En nuestra serie, la aparición de datos clínicos o infarto asociado a ICT, se asoció con peor situación neurológica al alta de UCI (OR 4,3; IC 95% 1,2- 14,6), al alta hospitalaria (OR 4,4; IC 95% 1,4- 14,3) y a los seis meses (OR 3,3; IC 95% 1,1- 9,4). Sin embargo, no se asoció con peor supervivencia (OR 5,2; IC 95% 0,7-41,1).

En el estudio ISAT, se recoge un mayor riesgo de mortalidad o de dependencia al año del tratamiento en los pacientes sometidos a clipaje quirúrgico (A. J. Molyneux, Kerr, Yu, Clarke, Sneade, Yarnold, Sandercock, y Grp, 2005), a pesar de que el riesgo de resangrado es mayor en los pacientes sometidos a tratamiento endovascular. Otros autores no encuentran diferencias significativas en la evolución neurológica ni en la calidad de vida tras el clipaje quirúrgico del aneurisma frente a la embolización con coils (Koivisto et al., 2000; Natarajan et al., 2008), o mínimas diferencias, a pesar de que en la resonancia magnética de control aparecen mayor número de áreas de encefalomalacia en dichos pacientes ($p=0,003$) (Proust et al., 2009).

Además, en el estudio ISAT, encuentran mayor incidencia de ICT en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico frente a endovascular (OR 1,24, IC 95% 1,01–1,51), (Mees, Kerr, et al., 2012). Otros autores también recogen una menor incidencia de vasoespasma sintomático en pacientes sometidos a tratamiento con coils (Rabinstein et al., 2003), sin encontrar a pesar de ello, diferencias en el pronóstico neurológico entre ambos tipos de tratamiento. En otras series no se encuentran diferencias, ni en el desarrollo de ICT, ni en el pronóstico neurológico (Dehdashti et al., 2004).

Hay que tener en cuenta que las complicaciones secundarias al tratamiento del aneurisma, son una importante causa de morbilidad, que en algunas series supera a la derivada del desarrollo de ICT (Saveland y Brandt, 1994). Algunos autores concluyen que la aparición de infarto secundario a la oclusión quirúrgica del aneurisma tiene mayor influencia negativa en el pronóstico de estos pacientes que la aparición de infarto secundario a ICT (Juvela y Siironen, 2012).

En nuestra serie, los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico presentaron peor situación clínica al alta de UCI ($p=0,005$) y al alta hospitalaria ($p=0,006$), y a los seis meses ($p=0,044$). Sin embargo, no encontramos asociación entre el modo de tratamiento del aneurisma y el desarrollo de ICT, así que, en nuestro caso, debemos atribuir la peor evolución de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico a la aparición de mayor número de complicaciones relacionadas con el tratamiento del aneurisma, ya que tampoco había diferencias en la situación clínica al ingreso entre ambos grupos de pacientes.

Además de las lesiones isquémicas secundarias a ICT, estos pacientes pueden presentar otras causas de isquemia en el TC, incluyen lesiones residuales de hematomas

intraparenquimatosos, o secundarias a complicaciones durante el tratamiento, y que contribuyen al mal pronóstico (Vergouwen et al., 2011). En nuestro estudio, encontramos lesiones isquémicas o gliosis en el TC secundarias al tratamiento del aneurisma en 24,7% de todos los pacientes, en un tercio de ellos, se combinaban con lesiones secundarias a hematoma intraparenquimatoso. No había diferencias significativas entre casos y controles. En el análisis univariante, la presencia de lesiones residuales en el TC, no atribuibles a ICT, se asoció con peor situación neurológica al alta de UCI, al alta hospitalaria y a los seis meses. Sin embargo, en el análisis multivariante, solo alcanzó significación estadística al alta de UCI (OR 3,1; IC 95% 1,0-9,0) y no en el resto de los momentos evaluados. Esta complicación tampoco se asoció con peor supervivencia en el análisis multivariante.

Otro aspecto a tener en cuenta es el deterioro cognitivo y en la calidad de vida de estos pacientes. En muchos casos, aunque no existe dependencia física, ni déficit motor, los pacientes presentan secuelas como depresión, dificultad para la concentración, deterioro cognitivo, dificultad para el lenguaje, alteraciones del sueño (Al-Khindi, Macdonald, y Schweizer, 2010; Hackett, Anderson, y Grp, 2000; G. J. E. Rinkel y Algra, 2011). Esto interfiere con las tareas básicas de la vida diaria y hace que un alto porcentaje de estos pacientes, no consiga incorporarse de forma completa a su actividad laboral (Passier, Visser-Meily, Rinkel, Lindeman, y Post, 2011; Powell, Kitchen, Heslin, y Greenwood, 2002; Taufique et al., 2016). En pacientes clasificados como con buena evolución, la realización de diversos tests neuropsicológicos para evaluar la memoria, el lenguaje, la concentración, puede descubrir este tipo de déficits (Hutter, Gilsbach, Mayberg, y Day, 1993). El desarrollo de ICT se ha asociado con la aparición posterior de alteraciones cognitivas (Eagles, Tso, y Macdonald, 2019; Stienen et al., 2014). En la actualidad está en marcha un estudio multicéntrico, para cuantificar esta asociación (Stienen et al., 2019). En nuestra serie, solo un tercio de los pacientes en buena situación clínica a los 6 meses (mRankin 0-2), estaban completamente asintomáticos, es decir 39 de los 182 pacientes (21,4%) en los que se completó seguimiento en esa fecha. Los demás, incluidos en las categorías mRankin 1 y 2, presentaban síntomas más o menos graves, incluyendo cefaleas, depresión, mareos, insomnio, apatía, o focalidad neurológica leve (déficits visuales, paresia leve de algún miembro, etc.), y muchos de ellos no habían recuperado su vida previa (no trabajaban o no habían recuperado completamente su independencia). Nuestro estudio no ha sido diseñado para realizar una evaluación cognitiva exhaustiva de nuestros pacientes, por lo que tampoco podemos sacar conclusiones acerca de los factores relacionados con este tipo de alteraciones. Probablemente, con un seguimiento más prolongado, nos encontraríamos con una mejoría de estos aspectos, como se ha visto en otros estudios (Haug et al., 2007).

A pesar de todas las complicaciones, algunos autores concluyen que la mayoría de los pacientes (63,3%) recuperan una excelente situación neurológica y se reincorporan a su actividad previa al año del episodio (Pegoli, Mandrekar, Rabinstein, y Lanzino, 2015).

5.7.3 Comparación entre casos y controles

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia ni en la evolución neurológica entre los pacientes del grupo de casos frente a los controles. Los motivos pueden ser múltiples:

En primer lugar, el tamaño muestral fue elegido para demostrar la validez del TCP en el diagnóstico de la ICT y hemos conseguido confirmar su utilidad frente a otras técnicas que únicamente detectan el vasoespasmio. Pero la muestra no fue elegida para demostrar

modificaciones en la mortalidad o en el pronóstico, por lo que probablemente su dimensión no es adecuada para este fin.

Hemos conseguido mejorar la detección de ICT, sobre todo en pacientes sedados o asintomáticos o paucisintomáticos, pero no disponemos de mejores herramientas para el manejo de esta complicación. Aunque la detección de hipoperfusión en el TCP nos ha llevado a iniciar la terapia hiperdinámica en pacientes sin datos claros de vasoespasma o clínica de isquemia, la eficacia de este tratamiento sigue siendo muy cuestionada y no todos los autores están de acuerdo con su utilidad, aunque por otro lado se ha visto que los pacientes que no presentan mejoría clínica con el mismo, tienen peor pronóstico que aquellos que sí responden (Suwatcharangkoon et al., 2019). En nuestra serie, el número de pacientes sometidos a terapia hipertensiva fue mayor en el grupo de casos, pero ello no se acompañó de reducción en la incidencia de infarto ni de mejoría en el pronóstico. Otros autores han señalado que no se ha demostrado un impacto clínico de la mejoría del diagnóstico de ICT mediante TCP (Pham et al., 2007).

La sensibilidad del TCP en nuestra serie ha sido solo del 55,3%. Hay diversos factores que contribuyen a esta baja sensibilidad. Por un lado, el TCP solo nos permite una exploración puntual, no sirve como herramienta de monitorización. Aunque hemos escogido para la realización de esta, los días de mayor incidencia de ICT, es posible que pacientes que en ese momento no presentaban hipoperfusión la desarrollasen posteriormente. Además, nuestro escáner tiene 64 filas de detectores, lo que solo nos permite el estudio de una zona limitada del cerebro. Los nuevos escáneres multicorte de hasta 320 filas de detectores permiten un estudio completo del tejido cerebral, con lo que aumentan de modo muy importante su sensibilidad. Sin embargo, la especificidad del TCP ha sido muy alta (89,7%), con un alto valor predictivo positivo (86,7%). Por tanto, en nuestros pacientes, el TCP ha sido más útil para confirmar el diagnóstico de ICT, que para detectar el riesgo de desarrollarla si estaban asintomáticos. De las pruebas que hemos realizado para la detección de ICT, el vasoespasma en el DTC ha sido el que ha tenido peores cifras de sensibilidad y VPN y el vasoespasma en el angioTC peor especificidad y VPP.

Hemos utilizado diversas indicaciones para el inicio de la terapia hiperdinámica, que en el grupo de controles era fundamentalmente el desarrollo de clínica sugestiva, o de vasoespasma en el DTC, mientras que, en el grupo de casos, se añadía la presencia de datos de hipoperfusión en el TCP. Durante ambos periodos la detección de vasoespasma mediante DSA o angioTC se contemplaba como criterio para iniciar este tratamiento, pero en la práctica, la presencia de vasoespasma en la DSA fue anecdótica: 18 pacientes (9,7%), y la terapia hiperdinámica sólo se realizó en la mitad de ellos. Respecto al angioTC se realizó en este periodo casi exclusivamente en el grupo de casos. En el grupo de controles se hicieron sólo 22 estudios por sospecha o para control de vasoespasma. El 86,7% de los pacientes que presentaron hipoperfusión en el TCP recibieron terapia hiperdinámica.

Finalmente, sólo el 58,1% de los pacientes que acabaron desarrollando ICT, recibieron terapia hiperdinámica, siendo este porcentaje mayor en los pacientes que tenían datos clínicos (77,8%), frente a los que desarrollaron infarto en el TC (54,7%), ya que de ellos 10 pacientes no presentaron síntomas, y 22 estaban sedados o en coma.

Aunque en una serie retrospectiva que incluía 1520 pacientes, se encontró que la falta de respuesta clínica al tratamiento del vasoespasma se acompañaba de peor evolución neurológica (Suwatcharangkoon et al., 2019), en un meta-análisis, incluyendo 4235 pacientes, el tratamiento farmacológico del vasoespasma, incluso con reducción del mismo, no se

acompañó de mejoría en el pronóstico neurológico (Etminan et al., 2011). Esta falta de efecto sobre el pronóstico podría deberse a diversos factores, como los efectos secundarios del tratamiento y a la falta de sensibilidad de las escalas que se usan habitualmente (GOS, mRankin) para detectar alteraciones neurológicas, que pueden ser clínicamente importantes, pero que no se contemplan en dichas escalas como los déficits cognitivos y del lenguaje, y otras secuelas, como la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño. Además, existe cada vez más evidencia de que la patogénesis de la ICT puede ser multifactorial, y otros factores como inflamación, microtrombosis o aparición de isquemia cortical propagada (Spreading Cortical Ischemia) y que tienen poco que ver con la presencia de vasoespasmo (Etminan et al., 2011).

Por ello, a pesar de que hemos conseguido mejorar el diagnóstico de ICT, esto no ha tenido influencia en la evolución de nuestros pacientes.

El desarrollo de nuevas terapias dirigidas a los mecanismos fisiopatogénicos de esta complicación probablemente se acompañará de una mejoría de la evolución neurológica de los pacientes con HSA.



6. CONCLUSIONES

1. A pesar de los avances de los últimos años en el tratamiento del aneurisma y en el manejo de los pacientes neurocríticos, la HSA aneurismática, sigue siendo una entidad con alta mortalidad y morbilidad. Aunque la mortalidad se relaciona fundamentalmente con la gravedad del sangrado inicial y el resangrado, el desarrollo de ICT supone un importante aumento de la morbilidad. El manejo de esta complicación no ha mejorado en las últimas décadas.

2. El desarrollo de ICT en nuestros pacientes se relacionó con la edad, la puntuación en la escala WFNS al ingreso y la presencia de hipoperfusión en el TCP. Otros factores, como la cantidad de sangre en el TC inicial, evaluada por la escala Fisher, el modo de tratamiento del aneurisma o la detección de vasoespasma con alguna técnica (DTP, angioTC o DSA), no se relacionaron con la aparición de ICT.

3. La presencia de hipoperfusión en el TCP es una prueba útil para la confirmación de la ICT en pacientes con datos clínicos, pero también puede serlo en pacientes sedados o en coma, en los que no se dispone de información clínica. Hemos obtenido una especificidad de 87,7% y VPP de 86,7. La sensibilidad y el VPN fueron considerablemente menores.

4. Comparado con el DTC, el TCP es una prueba más sensible y específica, aunque no nos permite una monitorización continua. La presencia de vasoespasma en el angioTC fue más sensible para diagnosticar el desarrollo de ICT que la hipoperfusión en el TCP, sin embargo, la especificidad, VPP y VPN fueron menores. Probablemente un estudio completo del tejido cerebral con un escáner de 320 filas de detectores aumentaría considerablemente la sensibilidad del TCP.

5. Una mejor detección de la ICT, y un aumento del porcentaje de pacientes en los que se realizó terapia hiperdinámica no se acompañó de una mejoría en la supervivencia ni en el pronóstico neurológico de nuestros pacientes, cuando comparamos entre casos y controles.

6. A pesar de que esta herramienta puede ser útil para el diagnóstico, es imprescindible continuar avanzando en el estudio de la fisiopatología de esta entidad, lo que nos ayudaría a encontrar medidas terapéuticas más eficaces. Mientras tanto, la administración de nimodipino oral siendo recomendada por diversas sociedades científicas para el manejo de esta complicación. La terapia hiperdinámica es más cuestionada.

7. En nuestros pacientes la supervivencia se relacionó con una menor puntuación en la escala WFNS al ingreso, mientras que la mayor edad, la mayor puntuación en la escala WFNS, el resangrado, el desarrollo de ICT y el tratamiento quirúrgico del aneurisma, se acompañaron de peor pronóstico neurológico. Los pacientes en los que no se pudo realizar cierre del aneurisma fueron los que tuvieron mayor mortalidad y peor pronóstico neurológico.

8. El desarrollo de cualquier infección (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del sistema nervioso central y otras), se acompañó de aumento de la estancia en UCI y hospitalaria y peor pronóstico neurológico al alta de UCI, hospitalaria y a los seis meses, si bien no fue un factor independiente de mal pronóstico en el análisis multivariante. Otros factores que se acompañaron de peor pronóstico en el análisis univariante, pero luego no fueron significativos en el multivariante fueron la presencia de

hematoma intraparenquimatoso y la presencia de lesiones isquémicas en el TC no atribuibles a ICT.

9. La mortalidad en nuestra serie fue del 16,7%, sin diferencias entre casos y controles. La causa más frecuente fue el resangrado, seguido del desarrollo de infarto masivo secundario a ICT. El sangrado inicial, las complicaciones sistémicas, la hipertensión intracraneal refractaria y las complicaciones del tratamiento fueron la causa del resto de los fallecimientos.

10. Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de su aneurisma tuvieron peor pronóstico neurológico al alta hospitalaria y a los seis meses, probablemente porque se presentaron más complicaciones por el procedimiento, que cuando se realizó tratamiento endovascular, sobre todo aparición de lesiones isquémicas en el TC.

11. El angioTC es una excelente prueba para el diagnóstico del aneurisma, que por ahora no ha sustituido a la DSA, pero que se podría plantear como única prueba en los pacientes que necesitan tratamiento quirúrgico urgente. En nuestra serie la correlación con los resultados de la DSA ha sido excelente ($k=0,92$).



7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aaslid, R., Huber, P., y Nornes, H. (1984). Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*, 60(1), 37-41. doi:10.3171/jns.1984.60.1.0037
- Aaslid, R., Markwalder, T. M., y Nornes, H. (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 57(6), 769-774. doi:10.3171/jns.1982.57.6.0769
- Abd, T. T., Hayek, S., Cheng, J. W., Samuels, O. B., Wittstein, I. S., y Lerakis, S. (2014). Incidence and clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *International Journal of Cardiology*, 176(3), 1362-1364. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.279
- Acioly, M. A., Shaikh, K. A., White, I. K., Ziemba-Davis, M., Bohnstedt, B. N., y Cohen-Gadol, A. (2019). Predictors of Outcomes and Complications After Microsurgical and Endovascular Treatment of 1300 Intracranial Aneurysms. *World Neurosurgery*, 122, E516-E529. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.094
- Adams, H., Ban, V. S., Leinonen, V., Aoun, S. G., Huttunen, J., Saavalainen, T., . . . Huttunen, T. J. (2016). Risk of Shunting After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Collaborative Study and Initiation of a Consortium. *Stroke*, 47(10), 2488-2496. doi:10.1161/strokeaha.116.013739
- Afat, S., Brockmann, C., Nikoubashman, O., Muller, M., Thierfelder, K. M., Kunz, W. G., . . . Othman, A. E. (2018). Diagnostic performance of different perfusion algorithms for the detection of angiographical spasm. *Journal of Neuroradiology*, 45(5), 290-294. doi:10.1016/j.neurad.2017.12.020
- Al-Khindi, T., Macdonald, R. L., y Schweizer, T. A. (2010). Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 41(8), E519-E536. doi:10.1161/strokeaha.110.581975
- Al-Rawi, P. G., Tseng, M. Y., Richards, H. K., Nortje, J., Timofeev, I., Matta, B. F., . . . Kirkpatrick, P. J. (2010). Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke*, 41(1), 122-128. doi:10.1161/STROKEAHA.109.560698
- Al-Tamimi, Y. Z., Bhargava, D., Feltbower, R. G., Hall, G., Goddard, A. J. P., Quinn, A. C., y Ross, S. A. (2012). Lumbar Drainage of Cerebrospinal Fluid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Prospective, Randomized, Controlled Trial (LUMAS). *Stroke*, 43(3), 677-+. doi:10.1161/strokeaha.111.625731
- Aldakkan, A., Mansouri, A., Jaja, B. N. R., Alotaibi, N. M., y Macdonald, R. L. (2017). Predictors of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Asymptomatic Angiographic Vasospasm on Admission. *World Neurosurgery*, 97, 199-204. doi:10.1016/j.wneu.2016.09.096
- Alotaibi, N. M., Elkarim, G. A., Samuel, N., Ayling, O. G. S., Guha, D., Fallah, A., . . . Macdonald, R. L. (2017). Effects of decompressive craniectomy on functional outcomes and death in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic

- review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 127(6), 1315-1325. doi:10.3171/2016.9.jns161383
- Alotaibi, N. M., Wang, J. Z., Pasarikovski, C. R., Guha, D., Al-Mufti, F., Mamdani, M., . . . Macdonald, R. L. (2017). Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time for a consensus? *Neurosurgical Focus*, 43(5). doi:10.3171/2017.7.focus17426
- Amin-Hanjani, S., Ogilvy, C. S., y Barker, F. G. (2004). Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery*, 54(2), 326-334. doi:10.1227/01.neu.0000103488.94855.4f
- Anderson, C., Anderson, N., Bonita, R., Dunbabin, D., Hankey, G., Jamrozik, K., . . . Grp, A. (2000). Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand - Incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*, 31(8), 1843-1850.
- Anderson, G. B., Ashforth, R., Steinke, D. E., y Findlay, J. M. (2000). CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*, 21(6), 1011-1015.
- Anei, R., Sakai, H., Iihara, K., y Nagata, I. (2010). Effectiveness of Brain Hypothermia Treatment in Patients With Severe Subarachnoid Hemorrhage - Comparisons at a Single Facility. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 50(10), 879-883. doi:10.2176/nmc.50.879
- Anxionnat, R., Bracard, S., Ducrocq, X., Troussel, Y., Launay, L., Kerrien, E., . . . Picard, L. (2001). Intracranial aneurysms: Clinical value of 3D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment. *Radiology*, 218(3), 799-808. doi:10.1148/radiology.218.3.r01mr09799
- Aralasmak, A., Akyuz, M., Ozkaynak, C., Sindel, T., y Tuncer, R. (2009). CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. *Neuroradiology*, 51(2), 85-93. doi:10.1007/s00234-008-0466-7
- Arboix, A., y Martí-Vilalta, J. L. (2000). [Hospital mortality in subarachnoid hemorrhage. Experience of the "Barcelona Registry of Cerebrovascular Diseases"]. *Med Clin (Barc)*, 114(5), 161-164.
- Arrese, I., Sarabia, R., Pintado, R., y Delgado-Rodriguez, M. (2013). Flow-Diverter Devices for Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurosurgery*, 73(2), 193-199. doi:10.1227/01.neu.0000430297.17961.f1
- Attenello, F. J., Reid, P., Wen, T., Cen, S., Kim-Tenser, M., Sanossian, N., . . . Tenser, M. (2016). Evaluation of time to aneurysm treatment following subarachnoid hemorrhage: comparison of patients treated with clipping versus coiling. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 8(4), 373-377. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011642
- Backes, D., Rinkel, G. J., Laban, K. G., Algra, A., y Vergouwen, M. D. (2016). Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 47(4), 951-957. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012162
- Backes, D., Rinkel, G. J. E., Kemperman, H., Linn, F. H. H., y Vergouwen, M. D. I. (2012). Time-Dependent Test Characteristics of Head Computed Tomography in Patients Suspected of Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 43(8), 2115-2119. doi:10.1161/strokeaha.112.658880

- Baharoglu, M. I., Germans, M. R., Rinkel, G. J. E., Algra, A., Vermeulen, M., van Gijn, J., y Roos, Y. (2013). Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8). doi:10.1002/14651858.CD001245.pub2
- Balanca, B., Dallier, F., Boulogne, S., Ritzenthaler, T., Gobert, F., Rheims, S., y Andre-Obadia, N. (2018). Diagnostic accuracy of quantitative EEG to detect delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A preliminary study. *Clinical Neurophysiology*, 129(9), 1926-1936. doi:10.1016/j.clinph.2018.06.013
- Balbi, M., Koide, M., Wellman, G. C., y Plesnila, N. (2017). Inversion of neurovascular coupling after subarachnoid hemorrhage in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37(11), 3625-3634. doi:10.1177/0271678X16686595
- Barth, M., Capelle, H. H., Weidauer, S., Weiss, C., Munch, E., Thome, C., . . . Vajkoczy, P. (2007). Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage - A prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke*, 38(2), 330-336. doi:10.1161/01.STR.0000254601.74596.0f
- Beck, J., Raabe, A., Szelenyi, A., Berkefeld, J., Gerlach, R., Setzer, M., y Seifert, V. (2006). Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 37(11), 2733-2737. doi:10.1161/01.STR.0000244762.51326.e7
- Bele, S., Proescholdt, M. A., Hochreiter, A., Schuierer, G., Scheitzach, J., Wendl, C., . . . Brawanski, A. (2015). Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results. *Acta Neurochirurgica*, 157(12), 2041-2050. doi:10.1007/s00701-015-2597-z
- Bentsen, G., Breivik, H., Lundar, T., y Stubhaug, A. (2004). Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: a prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(9), 1089-1095. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00497.x
- Binaghi, S., Colleoni, M. L., Maeder, P., Uske, A., Regli, L., Dehdashti, A. R., . . . Meuli, R. (2007). CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*, 28(4), 750-758.
- Bivard, A., Levi, C., Spratt, N., y Parsons, M. (2013a). Perfusion CT in Acute Stroke: A Comprehensive Analysis of Infarct and Penumbra. *Radiology*, 267(2), 543-550. doi:10.1148/radiol.12120971
- Bivard, A., Levi, C., Spratt, N., y Parsons, M. (2013b). Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology*, 267(2), 543-550. doi:10.1148/radiol.12120971
- Boluijt, J., Meijers, J. C. M., Rinkel, G. J. E., y Vergouwen, M. D. I. (2015). Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(5), 724-733. doi:10.1038/jcbfm.2015.13
- Boulouis, G., Labeyrie, M. A., Raymond, J., Rodriguez-Regent, C., Lukaszewicz, A. C., Bresson, D., . . . Naggara, O. (2017). Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 27(8), 3333-3342. doi:10.1007/s00330-016-4702-y
- Brinjikji, W., McDonald, J. S., Kallmes, D. F., y Cloft, H. J. (2013). Rescue Treatment of Thromboembolic Complications During Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms. *Stroke*, 44(5), 1343-1347. doi:10.1161/strokeaha.111.000628

- Brinjikji, W., Morales-Valero, S. F., Murad, M. H., Cloft, H. J., y Kallmes, D. F. (2015). Rescue Treatment of Thromboembolic Complications during Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms: A Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 121-125. doi:10.3174/ajnr.A4066
- Brinjikji, W., Murad, M. H., Lanzino, G., Cloft, H. J., y Kallmes, D. F. (2013). Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms With Flow Diverters A Meta-Analysis. *Stroke*, 44(2), 442-447. doi:10.1161/strokeaha.112.678151
- Britz, G. W. (2005). Clipping or coiling of cerebral aneurysms. *Neurosurgery Clinics of North America*, 16(3), 475-+. doi:10.1016/j.nec.2005.04.003
- Broderick, J. P., Brott, T. G., Duldner, J. E., Tomsick, T., y Leach, A. (1994). Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25(7), 1342-1347.
- Brown, R. J., Kumar, A., Dhar, R., Sampson, T. R., y Diringer, M. N. (2013). The Relationship Between Delayed Infarcts and Angiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, 72(5), 702-707. doi:10.1227/NEU.0b013e318285c3db
- Bruder, M., Won, S. Y., Kashefiolasl, S., Wagner, M., Brawanski, N., Dinc, N., . . . Konczalla, J. (2017). Effect of heparin on secondary brain injury in patients with subarachnoid hemorrhage: an additional 'H' therapy in vasospasm treatment. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(7), 659-+. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012925
- Bruder, N., Rabinstein, A., y Participants Int, M.-D. (2011). Cardiovascular and Pulmonary Complications of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 15(2), 257-269. doi:10.1007/s12028-011-9598-4
- Budohoski, K. P., Czosnyka, M., Smielewski, P., Kasprowicz, M., Helmy, A., Bulters, D., . . . Kirkpatrick, P. J. (2012). Impairment of Cerebral Autoregulation Predicts Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage A Prospective Observational Study. *Stroke*, 43(12), 3230-+. doi:10.1161/strokeaha.112.669788
- Butzkueven, H., Evans, A. H., Pitman, A., Leopold, C., Jolley, D. J., Kaye, A. H., . . . Davis, S. M. (2000). Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 55(9), 1315-1320.
- Byrne, J. V., Sohn, N. J., y Molyneux, A. J. (1999). Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *Journal of Neurosurgery*, 90(4), 656-663. doi:10.3171/jns.1999.90.4.0656
- Cagnazzo, F., Gambacciani, C., Morganti, R., y Perrini, P. (2017). Aneurysm rebleeding after placement of external ventricular drainage: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*, 159(4), 695-704. doi:10.1007/s00701-017-3124-1
- Campi, A., Ramzi, N., Molyneux, A. J., Summers, P. E., Kerr, R. S. C., Sneade, M., . . . Byrne, J. V. (2007). Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT). *Stroke*, 38(5), 1538-1544. doi:10.1161/strokeaha.106.466987
- Caranci, F., Briganti, F., Cirillo, L., Leonardi, M., y Muto, M. (2013). Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*, 82(10), 1598-1605. doi:10.1016/j.ejrad.2012.12.026
- Carlson, A. P., Brown, A. M., Zager, E., Uchino, K., Marks, M. P., Robertson, C., . . . Yonas, H. (2011). Xenon-Enhanced Cerebral Blood Flow at 28% Xenon Provides Uniquely Safe Access to Quantitative, Clinically Useful Cerebral Blood Flow Information: A Multicenter Study. *American Journal of Neuroradiology*, 32(7), 1315-1320. doi:10.3174/ajnr.A2522

- Carlson, A. P., y Yonas, H. (2009). Radiographic assessment of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the physiological perspective. *Neurological Research*, 31(6), 593-604. doi:10.1179/174313209x455754
- Carrera, E., Schmidt, J. M., Oddo, M., Fernandez, L., Claassen, J., Seder, D., . . . Mayer, S. A. (2009). Transcranial doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 65(2), 316-323. doi:10.1227/01.neu.0000349209.69973.88
- Cerejo, A., Silva, P. A., Vilarinho, A., Dias, C., y Vaz, R. (2012). Intraoperative brain oxygenation monitoring and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research*, 34(2), 181-186. doi:10.1179/1743132811y.00000000064
- Chalouhi, N., Starke, R. M., Koltz, M. T., Jabbour, P. M., Tjoumakaris, S. I., Dumont, A. S., . . . Gonzalez, L. F. (2013). Stent-Assisted Coiling Versus Balloon Remodeling of Wide-Neck Aneurysms: Comparison of Angiographic Outcomes. *American Journal of Neuroradiology*, 34(10), 1987-1992. doi:10.3174/ajnr.A3538
- Chalouhi, N., Tjoumakaris, S., Starke, R. M., Gonzalez, L. F., Randazzo, C., Hasan, D., . . . Jabbour, P. (2013). Comparison of Flow Diversion and Coiling in Large Unruptured Intracranial Saccular Aneurysms. *Stroke*, 44(8), 2150-2154. doi:10.1161/strokeaha.113.001785
- Chappell, E. T., Moure, F. C., y Good, M. C. (2003). Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: A meta-analysis. *Neurosurgery*, 52(3), 624-630. doi:10.1227/01.neu.0000047895.82857.eb
- Charbel, F. T., Du, X. J., Hoffman, W. E., y Ausman, J. I. (2000). Brain tissue PO₂, PCO₂, and pH during cerebral vasospasm. *Surgical Neurology*, 54(6), 432-437. doi:10.1016/s0090-3019(00)00340-2
- Chen, S. F., Kato, Y., Kumar, A., Tan, G. W., Oguri, D., Oda, J., . . . Wang, Z. X. (2016). Intraoperative rupture in the surgical treatment of patients with intracranial aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*, 34, 63-69. doi:10.1016/j.jocn.2016.01.045
- Chitale, R., Chalouhi, N., Theofanis, T., Starke, R. M., Amenta, P., Jabbour, P., . . . Gonzalez, L. F. (2013). Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: Comparison of Stenting and Balloon Remodeling. *Neurosurgery*, 72(6), 953-959. doi:10.1227/NEU.0b013e31828ecf69
- Claassen, J., Albers, D., Schmidt, J. M., De Marchis, G. M., Pugin, D., Falo, C. M., . . . Badjatia, N. (2014). Nonconvulsive Seizures in Subarachnoid Hemorrhage Link Inflammation and Outcome. *Annals of Neurology*, 75(5), 771-781. doi:10.1002/ana.24166
- Claassen, J., Hirsch, L. J., Frontera, J. A., Fernandez, A., Schmidt, M., Kapinos, G., . . . Mayer, S. A. (2006). Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 4(2), 103-112. doi:10.1385/Neurocrit
- Claassen, J., Hirsch, L. J., Kreiter, K. T., Du, E. Y., Connolly, E. S., Emerson, R. G., y Mayer, S. A. (2004). Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurophysiology*, 115(12), 2699-2710. doi:10.1016/j.clinph.2004.06.017
- Claassen, J., Taccone, F. S., Horn, P., Holtkamp, M., Stocchetti, N., y Oddo, M. (2013). Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Medicine*, 39(8), 1337-1351. doi:10.1007/s00134-013-2938-4

- Clyde, B. L., Resnick, D. K., Yonas, H., Smith, H. A., y Kaufmann, A. M. (1996). The relationship of blood velocity as measured by transcranial Doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 38(5), 896-904. doi:10.1097/00006123-199605000-00008
- Condette-Auliac, S., Bracard, S., Anxionnat, R., Schmitt, E., Lacour, J. C., Braun, M., . . . Picard, L. (2001). Vasospasm after subarachnoid hemorrhage - Interest in diffusion-weighted MR imaging. *Stroke*, 32(8), 1818-1824. doi:10.1161/01.str.32.8.1818
- Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., . . . Council Clinical, C. (2012). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43(6), 1711-1737. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
- Cortnum, S., Sorensen, P., y Jorgensen, J. (2010). Determining the Sensitivity of Computed Tomography Scanning in Early Detection of Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, 66(5), 900-902. doi:10.1227/01.neu.0000367722.66098.21
- Cremers, C. H. P., van der Schaaf, I. C., Wensink, E., Greving, J. P., Rinkel, G. J. E., Velthuis, B. K., y Vergouwen, M. D. I. (2014). CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(2), 200-207. doi:10.1038/jcbfm.2013.208
- Cronqvist, M., Pierot, L., Boulin, A., Cognard, C., Castaings, L., y Moret, J. (1998). Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: A comparison of anatomic results and clinical outcome. *American Journal of Neuroradiology*, 19(1), 157-165.
- Cruickshank, A., Auld, P., Beetham, R., Burrows, G., Egner, W., Holbrook, I., . . . Grp, U. N. S. A. (2008). Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Annals of Clinical Biochemistry*, 45, 238-244. doi:10.1258/acb.2008.007257
- Czorlich, P., Skevas, C., Knospe, V., Vettorazzi, E., Westphal, M., y Regelsberger, J. (2016). Terson's syndrome - Pathophysiologic considerations of an underestimated concomitant disease in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*, 33, 182-186. doi:10.1016/j.jocn.2016.04.015
- Dankbaar, J. W., de Rooij, N. K., Rijdsdijk, M., Velthuis, B. K., Frijns, C. J. M., Rinkel, G. J. E., y van der Schaaf, I. C. (2010). Diagnostic Threshold Values of Cerebral Perfusion Measured With Computed Tomography for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 41(9), 1927-1932. doi:10.1161/strokeaha.109.574392
- Dankbaar, J. W., de Rooij, N. K., Velthuis, B. K., Frijns, C. J. M., Rinkel, G. J. E., y van der Schaaf, I. C. (2009). Diagnosing Delayed Cerebral Ischemia With Different CT Modalities in Patients With Subarachnoid Hemorrhage With Clinical Deterioration. *Stroke*, 40(11), 3493-3498. doi:10.1161/strokeaha.109.559013
- Dankbaar, J. W., Rijdsdijk, M., van der Schaaf, I. C., Velthuis, B. K., Wermer, M. J. H., y Rinkel, G. J. E. (2009). Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*, 51(12), 813-819. doi:10.1007/s00234-009-0575-y
- Dankbaar, J. W., Slooter, A. J. C., Rinkel, G. J. E., y van der Schaaf, I. C. (2010). Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with

- aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical Care*, 14(1). doi:10.1186/cc8886
- Dasenbrock, H. H., Rudy, R. F., Smith, T. R., Guttieres, D., Frerichs, K. U., Gormley, W. B., . . . Du, R. (2016). Hospital-Acquired Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis. *World Neurosurgery*, 88, 459-474. doi:10.1016/j.wneu.2015.10.054
- de Falco, F. A. (2004). Sentinel headache. *Neurological Sciences*, 25, S215-S217. doi:10.1007/s10072-004-0289-1
- De Marchis, G. M., Pugin, D., Meyers, E., Velasquez, A., Suwatcharakoon, S., Park, S., . . . Claassen, J. (2016). Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology*, 86(3), 253-260. doi:10.1212/wnl.0000000000002281
- de Oliveira, J. G., Beck, J., Setzer, M., Gerlach, R., Vatter, H., Seifert, V., y Raabe, A. (2007). Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: A single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*, 61(5), 924-933. doi:10.1227/01.neu.0000280090.83866.26
- de Oliveira, J. G., Beck, J., Ulrich, C., Rathert, J., Raabe, A., y Seifert, V. (2007). Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*, 30(1), 22-30. doi:10.1007/s10143-006-0045-5
- de Rooij, N. K., Linn, F. H. H., van der Plas, J. A., Algra, A., y Rinkel, G. J. E. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 78(12), 1365-1372. doi:10.1136/jnnp.2007.117655
- Dehdashti, A. R., Mermillod, B., Rufenacht, D. A., Reverdin, A., y de Triboleta, N. (2004). Does treatment modality of intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome? *Cerebrovascular Diseases*, 17(1), 53-60. doi:10.1159/000073898
- Deutsch, B. C., Neifert, S. N., y Caridi, J. M. (2018). No Disparity in Outcomes Between Surgical Clipping and Endovascular Coiling After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*, 120, E318-E325. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.060
- Dhar, R., y Diringer, M. N. (2008). The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 8(3), 404-412. doi:10.1007/s12028-008-9054-2
- Diekmann, S., Siebert, E., Juran, R., Roll, M., Deeg, W., Bauknecht, H. C., . . . Bohner, G. (2010). Dose Exposure of Patients Undergoing Comprehensive Stroke Imaging by Multidetector-Row CT: Comparison of 320-Detector Row and 64-Detector Row CT Scanners. *American Journal of Neuroradiology*, 31(6), 1003-1009. doi:10.3174/ajnr.A1971
- Diesing, D., Wolf, S., Sommerfeld, J., Sarrafzadeh, A., Vajkoczy, P., y Dengler, N. F. (2018). A novel score to predict shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 128(5), 1273-1279. doi:10.3171/2016.12.jns162400
- Diringer, M. N., Bleck, T. P., Hemphill, J. C., Menon, D., Shutter, L., Vespa, P., . . . Zipfel, G. (2011). Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's

- Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocritical Care*, 15(2), 211-240. doi:10.1007/s12028-011-9605-9
- Diringer, M. N., y Zazulia, A. R. (2017). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 38(6), 760-767. doi:10.1055/s-0037-1607990
- Dodson, V., Majmundar, N., El-Ghanem, M., Amuluru, K., Gupta, G., Nuoman, R., . . . Al-Mufti, F. (2019). Intracranial Administration of Nicardipine After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurgery*, 125, 511-+. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.103
- Doerfler, A., Wanke, I., Egelhof, T., Dietrich, U., Asgari, S., Stolke, D., y Forsting, M. (2001). Aneurysmal rupture during embolization with Guglielmi detachable coils: Causes, management, and outcome. *American Journal of Neuroradiology*, 22(10), 1825-1832.
- Dorai, Z., Hynan, L. S., Kopitnik, T. A., y Samson, D. (2003). Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 52(4), 763-769. doi:10.1227/01.neu.0000053222.74852.2d
- Dorfer, C., Frick, A., Knosp, E., y Gruber, A. (2010). Decompressive Hemicraniectomy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*, 74(4-5), 465-471. doi:10.1016/j.wneu.2010.08.001
- Dorhout Mees, S. M., Algra, A., Vandertop, W. P., van Kooten, F., Kuijsten, H. A., Boiten, J., . . . Group, M.-S. (2012). Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 380(9836), 44-49. doi:10.1016/S0140-6736(12)60724-7
- Dorhout Mees, S. M., Rinkel, G. J. E., Feigin, V. L., Algra, A., van den Bergh, W. M., Vermeulen, M., y van Gijn, J. (2007). Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3). doi:10.1002/14651858.CD000277.pub3
- Dreier, J. P. (2011). The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nature Medicine*, 17(4), 439-447. doi:10.1038/nm.2333
- Dreier, J. P., Major, S., Manning, A., Woitzik, J., Drenckhahn, C., Steinbrink, J., . . . Grp, C. S. (2009). Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*, 132, 1866-1881. doi:10.1093/brain/awp102
- Dumont, A. S., Crowley, R. W., Monteith, S. J., Ilodigwe, D., Kassell, N. F., Mayer, S., . . . Macdonald, R. L. (2010). Endovascular Treatment or Neurosurgical Clipping of Ruptured Intracranial Aneurysms Effect on Angiographic Vasospasm, Delayed Ischemic Neurological Deficit, Cerebral Infarction, and Clinical Outcome. *Stroke*, 41(11), 2519-2524. doi:10.1161/strokeaha.110.579383
- Eagles, M. E., Tso, M. K., y Macdonald, R. L. (2019). Cognitive Impairment, Functional Outcome, and Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*, 124, E558-E562. doi:10.1016/j.wneu.2018.12.152
- Eastwood, J. D., Lev, M. H., Azhari, T., Lee, T. Y., Barboriak, D. P., Delong, D. M., . . . Provenzale, J. M. (2002). CT perfusion scanning with deconvolution analysis: Pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology*, 222(1), 227-236. doi:10.1148/radiol.2221010471

- Ecker, A., y Riemenschner, P. A. (1951). Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries - with special reference to saccular arterial aneurisms. *Journal of Neurosurgery*, 8(6), 660-667. doi:10.3171/jns.1951.8.6.0660
- Edlow, J. A. (2005). Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 2(2), 99-109. doi:10.1385/Neurocrit.Care2005;2:99-109
- Egge, A., Waterloo, K., Sjöholm, H., Solberg, T., Ingebrigtsen, T., y Romner, B. (2001). Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*, 49(3), 593-605. doi:10.1097/00006123-200109000-00012
- Elgendy, A. Y., Elgendy, I. Y., Mansoor, H., y Mahmoud, A. N. (2018). Clinical presentations and outcomes of Takotsubo syndrome in the setting of subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care*, 7(3), 236-245. doi:10.1177/2048872616679792
- Etminan, N., Beseoglu, K., Heiroth, H. J., Turowski, B., Steiger, H. J., y Hanggi, D. (2013). Early Perfusion Computerized Tomography Imaging as a Radiographic Surrogate for Delayed Cerebral Ischemia and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 44(5), 1260-+. doi:10.1161/strokeaha.111.675975
- Etminan, N., Di Vergouwien, M., Ildigwe, D., y Macdonald, R. L. (2011). Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31(6), 1443-1451. doi:10.1038/jcbfm.2011.7
- Etminan, N., Vergouwien, M. D. I., y Macdonald, R. L. (2013). Angiographic Vasospasm Versus Cerebral Infarction as Outcome Measures After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In M. Zuccarello, J. F. Clark, G. PyneGeithman, N. Andaluz, J. A. Hartings, y O. M. Adeoye (Eds.), *Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage* (Vol. 115, pp. 33-+).
- Fan, L. H., Lin, B. L., Xu, T., Xia, N. Z., Shao, X. T., Tan, X. X., . . . Zhao, B. (2017). Predicting intraprocedural rupture and thrombus formation during coiling of ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(4), 370-375. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012335
- Ferguson, S., y Macdonald, R. L. (2007). Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 60(4), 658-667. doi:10.1227/01.neu.0000255396.23280.31
- Firlik, A. D., Kaufmann, A. M., Jungreis, C. A., y Yonas, H. (1997). Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 86(5), 830-839. doi:10.3171/jns.1997.86.5.0830
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., y Davis, J. M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1), 1-9.
- Fontana, J., Moratin, J., Ehrlich, G., Scharf, J., Weiß, C., Schmieder, K., y Barth, M. (2015). Dynamic Autoregulatory Response After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Relation to Angiographic Vasospasm and Clinical Outcome. *Neurocrit Care*, 23(3), 355-363. doi:10.1007/s12028-014-0104-7
- Foreman, B. (2016). The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol*, 33(3), 174-182. doi:10.1097/WNP.0000000000000273

- Foreman, P. M., Chua, M., Harrigan, M. R., Fisher, W. S., Tubbs, R. S., Shoja, M. M., y Griessenauer, C. J. (2015). Antifibrinolytic therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage increases the risk for deep venous thrombosis: A case-control study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 139, 66-69. doi:10.1016/j.clineuro.2015.09.005
- Foreman, P. M., Chua, M., Harrigan, M. R., Fisher, W. S., Vyas, N. A., Lipsky, R. H., . . . Griessenauer, C. J. (2016). Association of nosocomial infections with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 125(6), 1383-1389. doi:10.3171/2015.10.jns151959
- Fragata, I., Alves, M., Papoila, A. L., Nunes, A. P., Ferreira, P., Diogo, M., . . . Canhao, P. (2019). Computed tomography perfusion as a predictor of delayed cerebral ischemia and functional outcome in spontaneous subarachnoid hemorrhage: A single center experience. *Neuroradiology Journal*, 32(3), 179-188. doi:10.1177/1971400919829048
- Francoeur, C. L., y Mayer, S. A. (2016). Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care*, 20. doi:10.1186/s13054-016-1447-6
- Fratlicelli, A. T., Cholley, B. P., Losser, M. R., Saint Maurice, J. P., y Payen, D. (2008). Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 39(3), 893-898. doi:10.1161/strokeaha.107.492447
- Fridriksson, S., Saveland, H., Jakobsson, K. E., Edner, G., Zygmunt, S., Brandt, L., y Hillman, J. (2002). Intraoperative complications in aneurysm surgery: a prospective national study. *Journal of Neurosurgery*, 96(3), 515-522. doi:10.3171/jns.2002.96.3.0515
- Friedman, J. A., Pichelmann, M. A., Piegras, D. G., McIver, J. I., Toussaint, L. G., McClelland, R. L., . . . Wijdicks, E. F. (2003). Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 52(5), 1025-1031; discussion 1031-1022.
- Frontera, J. A., Claassen, J., Schmidt, J. M., Wartenberg, K. E., Temes, R., Connolly, E. S., . . . Mayer, S. A. (2006). Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified Fisher scale. *Neurosurgery*, 59(1), 21-26. doi:10.1227/01.neu.0000218821.34014.1b
- Frontera, J. A., Fernandez, A., Claassen, J., Schmidt, M., Schumacher, H. C., Wartenberg, K., . . . Mayer, S. A. (2006). Hyperglycemia after SAH - Predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke*, 37(1), 199-203. doi:10.1161/01.STR.0000194960.73883.0f
- Frontera, J. A., Fernandez, A., Schmidt, J. M., Claassen, J., Wartenberg, K. E., Badjatia, N., . . . Mayer, S. A. (2008). Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 62(1), 80-87. doi:10.1227/01.neu.0000296981.54288.c9
- Frontera, J. A., Provencio, J. J., Sehba, F. A., McIntyre, T. M., Nowacki, A. S., Gordon, E., . . . Aledort, L. (2017). The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 26(1), 48-57. doi:10.1007/s12028-016-0292-4
- Fukui, M. B., Johnson, D. W., Yonas, H., Sekhar, L., Latchaw, R. E., y Pentheny, S. (1992). XE CT cerebral blood-flow evaluation of delayed symptomatic cerebral-ischemia after subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*, 13(1), 265-270.
- Galea, J. P., Dulhanty, L., Patel, H. C., y Hemorrhage, U. K. I. S. (2017). Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke*, 48(11), 2958-2963. doi:10.1161/strokeaha.117.017777

- Garry, P. S., Ezra, M., Rowland, M. J., Westbrook, J., y Pattinson, K. T. S. (2015). The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment - From bench to bedside. *Experimental Neurology*, 263, 235-243. doi:10.1016/j.expneurol.2014.10.017
- Gaspar, N. (2016). Current Clinical Evidence Supporting the Use of Continuous EEG Monitoring for Delayed Cerebral Ischemia Detection. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(3), 211-216. doi:10.1097/wnp.0000000000000279
- Gathier, C. S., Dankbaar, J. W., van der Jagt, M., Verweij, B. H., Oldenbeuving, A. W., Rinkel, G. J. E., . . . Grp, H. S. (2015). Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Randomized Clinical Trial. *Stroke*, 46(11), 3277-3281. doi:10.1161/strokeaha.115.010537
- Gathier, C. S., van den Bergh, W. M., van der Jagt, M., Verweij, B. H., Dankbaar, J. W., Muller, M. C., . . . Grp, H. S. (2018). Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Randomized Clinical Trial. *Stroke*, 49(1), 76-83. doi:10.1161/strokeaha.117.017956
- Gelabert-González, M., Fernández-Villa, J. M., y Ginesta-Galan, V. (2002). Intra-operative monitoring of brain tissue O₂ (PtiO₂) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 144(9), 863-866; discussion 866-867. doi:10.1007/s00701-002-0975-9
- Geraghty, J. R., y Testai, F. D. (2017). Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*, 19(12), 50. doi:10.1007/s11883-017-0690-x
- Germans, M. R., Post, R., Coert, B. A., Rinkel, G. J. E., Vandertop, W. P., y Verbaan, D. (2013). Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14. doi:10.1186/1745-6215-14-143
- Germanwala, A. V., Huang, J., y Tamargo, R. J. (2010). Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America*, 21(2), 263-+. doi:10.1016/j.nec.2009.10.013
- Giménez-Muñoz, A., Arab, J. R., Abad Díez, J. M., Campello Morera, I., y Pérez Trulléna, J. M. (2016). Tendencia de las tasas de hospitalización y de letalidad hospitalaria de la enfermedad cerebrovascular aguda en Aragón en el periodo 1998-2010. *Neurología*.
- Goddard, A. J. P., Raju, P. P. J., y Gholkar, A. (2004). Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 75(6), 868-872. doi:10.1136/jnnp.2003.033068
- Goedemans, T., Verbaan, D., Coert, B. A., Sprengers, M. E. S., van den Berg, R., Vandertop, W. P., y van den Munckhof, P. (2018). Decompressive craniectomy in aneurysmal subarachnoid haemorrhage for hematoma or oedema versus secondary infarction. *British Journal of Neurosurgery*, 32(2), 149-156. doi:10.1080/02688697.2017.1406453
- Goel, R., Aggarwal, A., Salunke, P., Kumar, A., y Chhabra, R. (2016). Is intra arterial nimodipine really beneficial in vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *British Journal of Neurosurgery*, 30(4), 407-410. doi:10.3109/02688697.2016.1161172
- Golan, E., Vasquez, D. N., Ferguson, N. D., Adhikari, N. K. J., y Scales, D. C. (2013). Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 28(2), 173-181. doi:10.1016/j.jcrc.2012.07.001

- Gollwitzer, S., Groemer, T., Rampp, S., Hagge, M., Olmes, D., Huttner, H. B., . . . Hamer, H. M. (2015). Early prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage based on quantitative EEG: A prospective study in adults. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), 1514-1523. doi:10.1016/j.clinph.2014.10.215
- Gomis, P., Graftieaux, J. P., Sercombe, R., Hettler, D., Scherpereel, B., y Rousseaux, P. (2010). Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 112(3), 681-688. doi:10.3171/2009.4.jns081377
- Grandin, C. B., Cosnard, G., Hammer, F., Duprez, T. P., Stroobandt, G., y Mathurin, P. (2000). Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Diagnosis with MR angiography. *American Journal of Neuroradiology*, 21(9), 1611-1617.
- Greenberg, E. D., Gobin, Y. P., Riina, H., Johnson, C. E., Tsiouris, A. J., Comunale, J., y Sanelli, P. C. (2011). Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging Med*, 3(3), 287-297. doi:10.2217/iim.11.19
- Greenberg, E. D., Gold, R., Reichman, M., John, M., Ivanidze, J., Edwards, A. M., . . . Sanelli, P. (2010). Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31(10), 1853-1860. doi:10.3174/ajnr.A2246
- Grosset, D. G., Straiton, J., McDonald, I., Cockburn, M., y Bullock, R. (1993). Use of transcranial doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 78(2), 183-187.
- Gruber, A., Ungersbock, K., Reinprecht, A., Czech, T., Gross, C., Bednar, M., y Richling, B. (1998). Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 42(2), 258-267. doi:10.1097/00006123-199802000-00032
- Guresir, E., Beck, J., Vatter, H., Setzer, M., Gerlach, R., Seifert, V., y Raabe, A. (2008). Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery*, 63(6), 1088-1093. doi:10.1227/01.neu.0000335170.76722.b9
- Guresir, E., Schuss, P., Vatter, H., Raabe, A., Seifert, V., y Beck, J. (2009). Decompressive craniectomy in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgical Focus*, 26(6). doi:10.3171/2009.3.focus0954
- Hackett, M. L., Anderson, C. S., y Grp, A. (2000). Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage - An international population-based study. *Neurology*, 55(5), 658-662. doi:10.1212/wnl.55.5.658
- Hafeez, S., y Grandhi, R. (2019). Systematic Review of Intrathecal Nicardipine for the Treatment of Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. doi:10.1007/s12028-018-0659-9
- Han, Y. Y., Ye, F., Long, X. D., Li, A. G., Xu, H., Zou, L. B., . . . You, C. (2018). Ultra-Early Treatment for Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, 115, E160-E171. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.219
- Harrigan, M. R., Magnano, C. R., Guterman, L. R., y Hopkins, L. N. (2005). Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: New application of an existent technique. *Neurosurgery*, 56(2), 304-316. doi:10.1227/01.neu.0000148902.61943
- Harrigan, M. R., Rajneesh, K. F., Ardelt, A. A., y Fisher, W. S. (2010). Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage:

- effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery*, 67(4), 935-939; discussion 939-940. doi:00006123-201010000-00021 [pii] 10.1227/NEU.0b013e3181ebaa36
- Hasan, D., Vermeulen, M., Wijdicks, E. F. M., Hijdra, A., y Vangijn, J. (1989). Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 20(6), 747-753. doi:10.1161/01.str.20.6.747
- Hattingen, E., Blasel, S., Dettmann, E., Vatter, H., Pilatus, U., Seifert, V., . . . Weidauer, S. (2008). Perfusion-weighted MRI to evaluate cerebral autoregulation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*, 50(11), 929-938. doi:10.1007/s00234-008-0424-4
- Haug, T., Sorteberg, A., Sorteberg, W., Lindegaard, K. F., Lundar, T., y Finset, A. (2007). Cognitive outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Time course of recovery and relationship to clinical, radiological, and management parameters. *Neurosurgery*, 60(4), 649-656. doi:10.1227/neu.0000255414.70807.a0
- Helbok, R., Kofler, M., Schiefecker, A. J., Gaasch, M., Rass, V., Pfausler, B., . . . Schmutzhard, E. (2017). Clinical Use of Cerebral Microdialysis in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-State of the Art. *Frontiers in Neurology*, 8. doi:10.3389/fneur.2017.00565
- Helbok, R., Madineni, R. C., Schmidt, M. J., Kurtz, P., Fernandez, L., Ko, S. B., . . . Claassen, J. (2011). Intracerebral Monitoring of Silent Infarcts After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 14(2), 162-167. doi:10.1007/s12028-010-9472-9
- Helbok, R., Olson, D. M., Le Roux, P. D., Vespa, P., y Int Multidisciplinary, C. (2014). Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure Monitoring in Non-TBI Patients: Special Considerations. *Neurocritical Care*, 21, 85-94. doi:10.1007/s12028-014-0040-6
- Helbok, R., Shaker, E., Beer, R., Chemelli, A., Sojer, M., Sohm, F., . . . Schmutzhard, E. (2012). High dose Erythropoietin increases Brain Tissue Oxygen Tension in Severe Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Bmc Neurology*, 12. doi:10.1186/1471-2377-12-32
- Hellingman, C. A., van den Bergh, W. M., Beijer, I. S., van Dijk, G. W., Algra, A., van Gijn, J., y Rinkel, G. J. (2007). Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 38(1), 96-99. doi:10.1161/01.STR.0000251841.51332.1d
- Hertel, F., Walter, C., Bettag, M., y Morsdorf, M. (2005). Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with vasospasm: A useful new tool in the management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 56(1), 28-35. doi:10.1227/01.neu.0000144866.28101.6d
- Heuer, G. G., Smith, M. J., Elliott, J. P., Winn, H. R., y LeRoux, P. D. (2004). Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 101(3), 408-416. doi:10.3171/jns.2004.101.3.0408
- Hickmann, A. K., Langner, S., Kirsch, M., Baldauf, J., Muller, C., Khaw, A., y Schroeder, H. W. S. (2013). The value of perfusion computed tomography in predicting clinically relevant vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgical Review*, 36(2), 267-278. doi:10.1007/s10143-012-0430-1
- Hijdra, A., Vangijn, J., Stefanko, S., Vandongen, K. J., Vermeulen, M., y Vancravel, H. (1986). Delayed cerebral-ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - clinicoanatomical correlations. *Neurology*, 36(3), 329-333. doi:10.1212/wnl.36.3.329

- Hillman, J., Fridriksson, S., Nilsson, O., Yu, Z., Saveland, H., y Jakobsson, K. E. (2002). Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*, 97(4), 771-778. doi:10.3171/jns.2002.97.4.0771
- Hockel, K., Diedler, J., Steiner, J., Birkenhauer, U., Danz, S., Ernemann, U., y Schuhmann, M. U. (2016). Long-Term, Continuous Intra-Arterial Nimodipine Treatment of Severe Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*, 88, 104-U170. doi:10.1016/j.wneu.2015.11.081
- Hoeffner, E. G., Case, I., Jain, R., Gujar, S. K., Shah, G. V., Deveikis, J. P., . . . Mukherji, S. K. (2004). Cerebral perfusion CT: Technique and clinical applications. *Radiology*, 231(3), 632-644. doi:10.1148/radiol.2313021488
- Hoh, B. L., y Ogilvy, C. S. (2005). Endovascular treatment of cerebral vasospasm: Transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurgery Clinics of North America*, 16(3), 501-+. doi:10.1016/j.nec.2005.04.004
- Hoh, B. L., Topcuoglu, M. A., Singhal, A. B., Pryor, J. C., Rabinov, J. D., Rordorf, G. A., . . . Ogilvy, C. S. (2004). Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 55(4), 779-786. doi:10.1227/01.neu.0000137628.51839.d5
- Hollingworth, M., Jamjoom, A. A. B., Bulters, D., y Patel, H. C. (2019). How is vasospasm screening using transcranial Doppler associated with delayed cerebral ischemia and outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochirurgica*, 161(2), 385-392. doi:10.1007/s00701-018-3765-8
- Honda, M., Sase, S., Yokota, K., Ichibayashi, R., Yoshihara, K., Sakata, Y., . . . Kishi, T. (2012). Early cerebral circulatory disturbance in patients suffering subarachnoid hemorrhage prior to the delayed cerebral vasospasm stage: xenon computed tomography and perfusion computed tomography study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 52(7), 488-494.
- Hong, C. M., Tosun, C., Kurland, D. B., Gerzanich, V., Schreiber, D., y Simard, J. M. (2014). Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage a systematic review. *Biomarkers*, 19(2), 95-108. doi:10.3109/1354750x.2014.881418
- Hop, J. W., Rinkel, G. J., Algra, A., y van Gijn, J. (1997). Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 28(3), 660-664.
- Hop, J. W., Rinkel, G. J. E., Algra, A., y van Gijn, J. (1997). Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage - A systematic review. *Stroke*, 28(3), 660-664. doi:10.1161/01.str.28.3.660
- Huang, A. P. H., Tsai, J. C., Kuo, L. T., Lee, C. W., Lai, H. S., Tsai, L. K., . . . Wintermark, M. (2014). Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 120(2), 473-488. doi:10.3171/2013.10.jns13103
- Hunt, W. E., y Hess, R. M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 28(1), 14-20. doi:10.3171/jns.1968.28.1.0014
- Hutter, B. O., Gillsbach, J. M., Mayberg, M. R., y Day, A. L. (1993). Which neuropsychological deficits are hidden behind a good outcome (Glasgow = I) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 33(6), 999-1006.
- Ibrahim, G. M., y Macdonald, R. L. (2013). The Effects of Fluid Balance and Colloid Administration on Outcomes in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage:

- A Propensity Score-Matched Analysis. *Neurocritical Care*, 19(2), 140-149. doi:10.1007/s12028-013-9860-z
- Ihn, Y. K., Shin, S. H., Baik, S. K., y Choi, I. S. (2018). Complications of endovascular treatment for intracranial aneurysms: Management and prevention. *Interventional Neuroradiology*, 24(3), 237-245. doi:10.1177/1591019918758493
- Imamura, H., Sakai, N., Satow, T., Iihara, K., y Investigators, J.-N. (2018). Endovascular Treatment for Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Based on Data of JR-NET3. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 58(12), 495-502. doi:10.2176/nmc.oa.2018-0212
- Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M., y Bonita, R. (2000). A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 31(5), 1054-1061.
- Ingall, T. J., Whisnant, J. P., Wiebers, D. O., y Ofallon, W. M. (1989). Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality. *Stroke*, 20(6), 718-724. doi:10.1161/01.str.20.6.718
- Jabbarli, R., Bohrer, A. M., Pierscianek, D., Muller, D., Wrede, K. H., Dammann, P., . . . Muller, O. (2016). The CHES score: a simple tool for early prediction of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Neurology*, 23(5), 912-918. doi:10.1111/ene.12962
- Jabbarli, R., Reinhard, M., Roelz, R., Shah, M., Niesen, W. D., Kaier, K., . . . Van Velthoven, V. (2015). Early identification of individuals at high risk for cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the BEHAVIOR score. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(10), 1587-1592. doi:10.1038/jcbfm.2015.81
- Jabbarli, R., Reinhard, M., Shah, M., Roelz, R., Niesen, W. D., Kaier, K., . . . Van Velthoven, V. (2016). Early Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Predicts the Occurrence and Severity of Symptomatic Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 41(5-6), 265-272. doi:10.1159/000443744
- Jaeger, M., Schuhmann, M. U., Soehle, M., Nagel, C., y Meixensberger, J. (2007). Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke*, 38(3), 981-986. doi:10.1161/01.str.0000257964.65743.99
- Jartti, P., Isokangas, J. M., Karttunen, A., Jartti, A., Haapea, M., Koskelainen, T., y Tervonen, O. (2010). Early rebleeding after coiling of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Radiologica*, 51(9), 1043-1049. doi:10.3109/02841851.2010.508172
- Jennett, B., y Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain-damage - practical scale. *Lancet*, 1(7905), 480-484.
- Johnston, S. C., Dowd, C. F., Lawton, M. T., Gress, D. R., Higashida, R. T., Halbach, V. V., . . . Investigators, C. (2006). Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke*, 37(6), 1437-1442. doi:10.1161/01.STR.0000221331.01830.ce
- Johnston, S. C., Selvin, S., y Gress, D. R. (1998). The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 50(5), 1413-1418.
- Joswig, H., Epprecht, L., Valmaggia, C., Leschka, S., Hildebrandt, G., Fournier, J.-Y., y Stienen, M. N. (2016). Terson syndrome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage-its relation to intracranial pressure, admission factors, and clinical outcome. *Acta Neurochirurgica*, 158(6), 1027-1036. doi:10.1007/s00701-016-2766-8

- Joswig, H., Fournier, J. Y., Hildebrandt, G., y Stienen, M. N. (2015). Sentinel Headache: A Warning Sign Preceding Every Fourth Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*, 36(9), E62-E63. doi:10.3174/ajnr.A4467
- Jun, P., Ko, N. U., English, J. D., Dowd, C. F., Halbach, V. V., Higashida, R. T., . . . Hetts, S. W. (2010). Endovascular Treatment of Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*, 31(10), 1911-1916. doi:10.3174/ajnr.A2183
- Juvela, S. (2000a). Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*, 31(2), 392-397.
- Juvela, S. (2000b). Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*, 31(2), 392-397. doi:10.1161/01.str.31.2.392
- Juvela, S., Poussa, K., Lehto, H., y Porras, M. (2013). Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*, 44(9), 2414-2421. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001838
- Juvela, S., y Siironen, J. (2012). Early cerebral infarction as a risk factor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *European Journal of Neurology*, 19(2), 332-339. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03523.x
- Juvela, S., Siironen, J., y Kuhmonen, J. (2005). Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 102(6), 998-1003. doi:10.3171/jns.2005.102.6.0998
- Kahn, J. M., Caldwell, E. C., Deem, S., Newell, D. W., Heckbert, S. R., y Rubenfeld, G. D. (2006). Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *Critical Care Medicine*, 34(1), 196-202. doi:10.1097/01.ccm.0000194540.44020.8e
- Kamalian, S., Konostas, A. A., Maas, M. B., Payabvash, S., Pomerantz, S. R., Schaefer, P. W., . . . Lev, M. H. (2012). CT perfusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true "at-risk" ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(3), 545-549. doi:10.3174/ajnr.A2809
- Kamp, M. A., Dibué, M., Schneider, T., Steiger, H. J., y Hänggi, D. (2012). Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia. *Stroke Res Treat*, 2012, 382146. doi:10.1155/2012/382146
- Kanamaru, K., Suzuki, H., y Taki, W. (2016). Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Brain Edema Xvi: Translate Basic Science into Clinical Practice*, 121, 167-172. doi:10.1007/978-3-319-18497-5_30
- Kanazawa, R., Kato, M., Ishikawa, K., Eguchi, T., y Teramoto, A. (2007). Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subarachnoid hemorrhage. *Surgical Neurology*, 67(6), 604-611. doi:10.1016/j.surneu.2006.09.026
- Kassell, N. F., Peerless, S. J., Durward, Q. J., Beck, D. W., Drake, C. G., y Adams, H. P. (1982). Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial-hypertension. *Neurosurgery*, 11(3), 337-343. doi:10.1227/00006123-198209000-00001
- Kerz, T., Boor, S., Beyer, C., Welschehold, S., Schuessler, A., y Oertel, J. (2012). Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *British Journal of Neurosurgery*, 26(4), 517-524. doi:10.3109/02688697.2011.650737

- Kerz, T., Boor, S., Ulrich, A., Beyer, C., Hechtner, M., y Mueller-Forell, W. (2016). Endovascular therapy for vasospasm after aneurysmatic subarachnoid hemorrhage. *British Journal of Neurosurgery*, 30(5), 549-553. doi:10.3109/02688697.2016.1173193
- Kett-White, R., Hutchinson, P. J., Al-Rawi, P. G., Gupta, A. K., Pickard, J. D., y Kirkpatrick, P. J. (2002). Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery*, 50(6), 1213-1221. doi:10.1097/00006123-200206000-00008
- Kieninger, M., Flessa, J., Lindenberg, N., Bele, S., Redel, A., Schneiker, A., . . . Silbereisen, V. (2018). Side Effects of Long-Term Continuous Intra-arterial Nimodipine Infusion in Patients with Severe Refractory Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 28(1), 65-76. doi:10.1007/s12028-017-0428-1
- Kienzler, J., Marbacher, S., Remonda, L., Soleman, J., Schlaeppli, J. A., Leupold, U., y Fandino, J. (2016). Outcome after In-Hospital Rebleeding of Rupture of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurological Surgery Part a-Central European Neurosurgery*, 77(3), 207-221. doi:10.1055/s-0035-1570007
- Killeen, R. P., Mushlin, A. I., Johnson, C. E., Comunale, J. P., Tsiouris, A. J., Delaney, H., . . . Sanelli, P. C. (2011). Comparison of CT Perfusion and Digital Subtraction Angiography in the Evaluation of Delayed Cerebral Ischemia. *Academic Radiology*, 18(9), 1094-1100. doi:10.1016/j.acra.2011.04.004
- Kim, J. H., Park, I. S., Park, K. B., Kang, D. H., y Hwang, S. H. (2009). Intraarterial nimodipine infusion to treat symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*, 46(3), 239-244. doi:10.3340/jkns.2009.46.3.239
- Kim, T., Lee, H., Ahn, S., Kwon, O. K., Bang, J. S., Hwang, G., . . . Oh, C. W. (2016). Incidence and risk factors of intracranial aneurysm: A national cohort study in Korea. *International Journal of Stroke*, 11(8), 917-927. doi:10.1177/1747493016660096
- Kimball, M. M., Velat, G. J., Hoh, B. L., y Participants Int, M.-d. (2011). Critical Care Guidelines on the Endovascular Management of Cerebral Vasospasm. *Neurocritical Care*, 15(2), 336-341. doi:10.1007/s12028-011-9600-1
- Kirkpatrick, P. J., Turner, C. L., Smith, C., Hutchinson, P. J., Murray, G. D., y Collaborators, S. (2014). Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 13(7), 666-675. doi:10.1016/s1474-4422(14)70084-5
- Kissoon, N. R., Mandrekar, J. N., Fugate, J. E., Lanzino, G., Wijicks, E. F. M., y Rabinstein, A. A. (2015). Positive Fluid Balance Is Associated With Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke y Cerebrovascular Diseases*, 24(10), 2245-2251. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.027
- Klimo, P., Kestle, J. R., MacDonald, J. D., y Schmidt, R. H. (2004). Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 100(2), 215-224. doi:10.3171/jns.2004.100.2.0215
- Klotz, E., y Konig, M. (1999). Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *European Journal of Radiology*, 30(3), 170-184. doi:10.1016/s0720-048x(99)00009-1
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., y Zimmerman, J. E. (1985). APACHE-II - A severity of disease classification-system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829. doi:10.1097/00003246-198510000-00009

- Koide, M., Bonev, A. D., Nelson, M. T., y Wellman, G. C. (2013). Subarachnoid blood converts neurally evoked vasodilation to vasoconstriction in rat brain cortex. *Acta Neurochir Suppl*, 115, 167-171. doi:10.1007/978-3-7091-1192-5_32
- Koivisto, T., Vanninen, R., Hurskainen, H., Saari, T., Hernesniemi, J., y Vapalahti, M. (2000). Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms - A prospective randomized study. *Stroke*, 31(10), 2369-2377. doi:10.1161/01.str.31.10.2369
- Kondziella, D., Friberg, C. K., Wellwood, I., Reiffurth, C., Fabricius, M., y Dreier, J. P. (2015). Continuous EEG Monitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Neurocritical Care*, 22(3), 450-461. doi:10.1007/s12028-014-0068-7
- Konstas, A. A., Goldmakher, G. V., Lee, T. Y., y Lev, M. H. (2009). Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 1: Theoretic Basis. *American Journal of Neuroradiology*, 30(4), 662-668. doi:10.3174/ajnr.A1487
- Kramer, A. H., Roberts, D. J., Holodinsky, J., Todd, S., Hill, M. D., Zygun, D. A., . . . Wong, J. H. (2014). Intraventricular Tissue Plasminogen Activator in Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Neurocritical Care*, 21(2), 275-284. doi:10.1007/s12028-014-9965-z
- Kumar, G., Albright, K. C., Donnelly, J. P., Shapshak, A. H., y Harrigan, M. R. (2017). Trends in Transcranial Doppler Monitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 10-Year Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of Stroke y Cerebrovascular Diseases*, 26(4), 851-857. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.033
- Kumar, G., y Alexandrov, A. V. (2015). Vasospasm Surveillance With Transcranial Doppler Sonography in Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 34(8), 1345-1350. doi:10.7863/ultra.34.8.1345
- Kumar, G., Shahripour, R. B., y Harrigan, M. R. (2016). Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 124(5), 1257-1264. doi:10.3171/2015.4.jns15428
- Kurland, D. B., Khaladj-Ghom, A., Stokum, J. A., Carusillo, B., Karimy, J. K., Gerzanich, V., . . . Simard, J. M. (2015). Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocritical Care*, 23(2), 292-304. doi:10.1007/s12028-015-0144-7
- Laban, K. G., Rinkel, G. J. E., y Vergouwen, M. D. I. (2015). Nosocomial infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time course and causative pathogens. *International Journal of Stroke*, 10(5), 763-766. doi:10.1111/ijis.12494
- Lagares, A., Cicuendez, M., Ramos, A., Salvador, E., Alen, J. F., Kaen, A., . . . Millan, J. M. (2012). Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study. *Acta Neurochirurgica*, 154(3), 405-412. doi:10.1007/s00701-011-1267-z
- Lagares, A., de Toledo, P., Fernandez-Alen, J. A., Ibanez, J., Arikan, F., Sarabia, R., . . . Arrese, I. (2008). [Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage multicenter database from the Group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry]. *Neurocirugia (Astur)*, 19(5), 405-415.

- Lagares, A., Gomez, P. A., Lobato, R. D., Alen, J. F., Alday, R., y Campollo, J. (2001). Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, 143(7), 665-672. doi:10.1007/s007010170044
- Lai, P. M. R., See, A. P., Silva, M. A., Gormley, W. B., Frerichs, K. U., Aziz-Sultan, M. A., y Du, R. (2019). Noninfectious Fever in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Association with Cerebral Vasospasm and Clinical Outcome. *World Neurosurgery*, 122, E1014-E1019. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.203
- Lanterna, L. A., Lunghi, A., Martchenko, S., Gritti, P., Bonaldi, G., y Birolì, F. (2011). Cerebral watershed hypoperfusion in subarachnoid hemorrhage: computed tomography perfusion analysis Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 114(4), 961-968. doi:10.3171/2010.8.jns091766
- Lantigua, H., Ortega-Gutierrez, S., Schmidt, J. M., Lee, K., Badjatia, N., Agarwal, S., . . . Mayer, S. A. (2015). Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Critical Care*, 19. doi:10.1186/s13054-015-1036-0
- Lanzino, G., Kassell, N. F., Germanson, T. P., Kongable, G. L., Truskowski, L. L., Torner, J. C., . . . Polin, A. S. (1996). Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Why do older patients fare worse? *Journal of Neurosurgery*, 85(3), 410-418. doi:10.3171/jns.1996.85.3.0410
- Latchaw, R. E., Yonas, H., Hunter, G. J., Yuh, W. T. C., Ueda, T., Sorensen, A. G., . . . Hademenos, G. (2003). Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia - A Scientific Statement for Healthcare Professionals by the Writing Group on Perfusion Imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke*, 34(4), 1084-1104. doi:10.1161/01.str.0000064840.99271.9e
- Lawson, M. F., Velat, G. J., Fargen, K. M., Mocco, J., y Hoh, B. L. (2011). Interventional neurovascular disease: avoidance and management of complications and review of the current literature. *J Neurosurg Sci*, 55(3), 233-242.
- Leclerc, X., Fichten, A., Gauvrit, J. Y., Riegel, B., Steinling, M., Lejeune, J. P., y Pruvo, J. P. (2002). Symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage: assessment of brain damage by diffusion and perfusion-weighted MRI and single-photon emission computed tomography. *Neuroradiology*, 44(7), 610-616. doi:10.1007/s00234-002-0745-7
- Lee, J. Y., Lee, M. S., Whang, K., Lee, J. M., Kim, S. H., y Lee, S. S. (2006). Accuracy of transcranial Doppler sonography for predicting cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Ultrasound*, 34(8), 380-384. doi:10.1002/jcu.20269
- Lee, K. H., Lukovits, T., y Friedman, J. A. (2006). "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 4(1), 68-76. doi:10.1385/ncc:4:1:068
- Lee, V. H., Connolly, H. M., Fulgham, J. R., Manno, E. M., Brown, R. D., y Wijdicks, E. F. M. (2006). Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *Journal of Neurosurgery*, 105(2), 264-270. doi:10.3171/jns.2006.105.2.264
- Lee, V. H., Ouyang, B. C., John, S., Connors, J. J., Garg, R., Bleck, T. P., . . . Prabhakaran, S. (2014). Risk Stratification for the In-Hospital Mortality in Subarachnoid Hemorrhage: The HAIR Score. *Neurocritical Care*, 21(1), 14-19. doi:10.1007/s12028-013-9952-9
- Leng, L. Z., Fink, M. E., y Iadecola, C. (2011). Spreading Depolarization A Possible New Culprit in the Delayed Cerebral Ischemia of Subarachnoid Hemorrhage. *Archives of Neurology*, 68(1), 31-36. doi:10.1001/archneurol.2010.226

- Lennihan, L., Mayer, S. A., Fink, M. E., Beckford, A., Paik, M. C., Zhang, H. Y., . . . Solomon, R. A. (2000). Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage - A randomized controlled trial. *Stroke*, 31(2), 383-391. doi:10.1161/01.str.31.2.383
- LeRoux, P. D., Elliott, J. P., Newell, D. W., Grady, M. S., y Winn, H. R. (1996). Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: A retrospective review of 159 aggressively managed cases. *Journal of Neurosurgery*, 85(1), 39-49. doi:10.3171/jns.1996.85.1.0039
- Li, K. L., Guo, Y. B., Zhao, Y., Xu, B. F., Xu, K., y Yu, J. L. (2018). Acute rerupture after coil embolization of ruptured intracranial saccular aneurysms: A literature review. *Interventional Neuroradiology*, 24(2), 117-124. doi:10.1177/1591019917747245
- Li, L. Y. R., You, C., y Chaudhary, B. (2012). Intraoperative mild hypothermia for postoperative neurological deficits in intracranial aneurysm patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2). doi:10.1002/14651858.CD008445.pub2
- Li, M. H., Gao, B. L., Fang, C., Cheng, Y. S., Li, Y. D., Wang, J., y Xu, G. P. (2006). Prevention and management of intraprocedural rupture of intracranial aneurysm with detachable coils during embolization. *Neuroradiology*, 48(12), 907-915. doi:10.1007/s00234-006-0147-3
- Lindegaard, K. F., Nornes, H., Bakke, S. J., Sorteberg, W., y Nakstad, P. (1989). Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity-measurements. *Acta Neurochirurgica*, 100(1-2), 12-24. doi:10.1007/bf01405268
- Lindgren, A., Vergouwen, M. D. I., van der Schaaf, I., Algra, A., Wermer, M., Clarke, M. J., y Rinkel, G. J. E. (2018). Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8). doi:10.1002/14651858.CD003085.pub3
- Little, A. S., Kerrigan, J. F., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C., Nakaji, P., y Spetzler, R. F. (2007). Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 106(5), 805-811. doi:10.3171/jns.2007.106.5.805
- Liu, G. J., Wang, Z. J., Wang, Y. F., Xu, L. L., Wang, X. L., Liu, Y., . . . Zeng, Y. J. (2012). Systematic assessment and meta-analysis of the efficacy and safety of fasudil in the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(2), 131-139. doi:10.1007/s00228-011-1100-x
- Liu, J. K., Tenner, M. S., Gottfried, O. N., Stevens, E. A., Rosenow, J. M., Madan, N., . . . Couldwell, W. T. (2004). Efficacy of multiple intraarterial papaverine infusions for improvement in cerebral circulation time in patients with recurrent cerebral vasospasm. *Journal of Neurosurgery*, 100(3), 414-421. doi:10.3171/jns.2004.100.3.0414
- Locksley, H. B. (1966). Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg*, 25(2), 219-239. doi:10.3171/jns.1966.25.2.0219
- Lopez, Z. R. D., Egea-Guerrero, J. J., Rivera-Rubiales, G., Rodriguez-Rodriguez, A., Vilches-Arenas, A., y Murillo-Cabezas, F. (2015). Serum brain injury biomarkers as predictors of mortality after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(8), E179-E181. doi:10.1515/ccml-2014-1189

- Lovelock, C. E., Rinkel, G. J. E., y Rothwell, P. M. (2010). Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage Population-based study and systematic review. *Neurology*, 74(19), 1494-1501. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3
- Lu, N., Jackson, D., Luke, S., Festic, E., Hanel, R. A., y Freeman, W. D. (2012). Intraventricular Nicardipine for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Related Vasospasm: Assessment of 90 Days Outcome. *Neurocritical Care*, 16(3), 368-375. doi:10.1007/s12028-011-9659-8
- Lubicz, B., Collignon, L., Raphaeli, G., Pruvo, J. P., Bruneau, M., De Witte, O., y Leclerc, X. (2010). Flow-Diverter Stent for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms A Prospective Study in 29 Patients With 34 Aneurysms. *Stroke*, 41(10), 2247-2253. doi:10.1161/strokeaha.110.589911
- Luo, Y. C., Shen, C. S., Mao, J. L., Liang, C. Y., Zhang, Q., y He, Z. J. (2015). Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm. *Neuroradiology*, 57(2), 205-210. doi:10.1007/s00234-014-1454-8
- Lysakowski, C., Walder, B., Costanza, M. C., y Tramèr, M. R. (2001). Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke*, 32(10), 2292-2298.
- Macdonald, R. L., Higashida, R. T., Keller, E., Mayer, S. A., Molyneux, A., Raabe, A., . . . Kassell, N. (2011). Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurology*, 10(7), 618-625. doi:10.1016/s1474-4422(11)70108-9
- Macdonald, R. L., Higashida, R. T., Keller, E., Mayer, S. A., Molyneux, A., Raabe, A., . . . Kassell, N. (2012). Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke*, 43(6), 1463-1469. doi:10.1161/strokeaha.111.648980
- Macmillan, C. S. A., Grant, I. S., y Andrews, P. J. D. (2002). Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: time for active management? *Intensive Care Medicine*, 28(8), 1012-1023. doi:10.1007/s00134-002-1382-7
- Mahmoud, S. H., y Buxton, J. (2017). Seizures and Choice of Antiepileptic Drugs Following Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 44(6), 643-653. doi:10.1017/cjn.2017.206
- Mak, C. H., Lu, Y. Y., y Wong, G. K. (2013). Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag*, 9, 353-359. doi:10.2147/VHRM.S34046
- Malek, A. M., Halbach, V. V., Phatouros, C. C., Lempert, T. E., Meyers, P. M., Dowd, C. F., y Higashida, R. T. (2000). Balloon-assist technique for endovascular coil embolization of geometrically difficult intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 46(6), 1397-1406. doi:10.1097/00006123-200006000-00022
- Mark, D. G., Kene, M. V., Udaltsova, N., Vinson, D. R., y Ballard, D. W. (2015). Sensitivity of a Clinical Decision Rule and Early Computed Tomography in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(5), 671-676. doi:10.5811/westjem.2015.7.25894
- Mastantuono, J., Combescure, C., Elia, N., Tramer, M., y Lysakowski, C. (2018). Transcranial Doppler in the Diagnosis of Cerebral Vasospasm: An Updated Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, 46(10), 1665-1672. doi:10.1097/CCM.0000000000003297

- Matsuda, N., Naraoka, M., Ohkuma, H., Shimamura, N., Ito, K., Asano, K., . . . Takemura, A. (2016). Effect of Cilostazol on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovascular Diseases*, 42(1-2), 97-105. doi:10.1159/000445509
- Mayer, S. A., Kreiter, K. T., Copeland, D., Bernardini, G. L., Bates, J. E., Peery, S., . . . Connolly, E. S. (2002). Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 59(11), 1750-1758.
- Mazumdar, A., Rivet, D. J., Derdeyn, C. P., Cross, D. T., y Moran, C. J. (2006). Effect of intraarterial verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*, 21(3), E15.
- McDougall, C. G., Spetzler, R. F., Zabramski, J. M., Partovi, S., Hills, N. K., Nakaji, P., y Albuquerque, F. C. (2012). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 116(1), 135-144. doi:10.3171/2011.8.jns101767
- McGuinness, B., y Gandhi, D. (2010). Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*, 21(2), 281-290. doi:S1042-3680(09)00116-8 [pii] 10.1016/j.nec.2009.10.007
- McLaughlin, N., y Bojanowski, M. W. (2004). Early surgery-related complications after aneurysm clip placement: an analysis of causes and patient outcomes. *Journal of Neurosurgery*, 101(4), 600-606. doi:10.3171/jns.2004.101.4.0600
- Mees, S. M. D., Algra, A., Vandertop, W. P., van Kooten, F., Kuijsten, H., Boiten, J., . . . van den Bergh, W. M. (2012). Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 380(9836), 44-49. doi:10.1016/s0140-6736(12)60724-7
- Mees, S. M. D., Algra, A., Wong, G. K. C., Poon, W. S., Bradford, C. M., Saver, J. L., . . . Fast, M. A. G. (2015). Early Magnesium Treatment After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke*, 46(11), 3190-3193.
- Mees, S. M. D., Kerr, R. S., Rinkel, G. J. E., Algra, A., y Molyneux, A. J. (2012). Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Journal of Neurology*, 259(4), 679-683. doi:10.1007/s00415-011-6243-2
- Meixensberger, J., Vath, A., Jaeger, M., Kunze, E., Dings, J., y Roosen, K. (2003). Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research*, 25(5), 445-450. doi:10.1179/016164103101201823
- Minhas, P. S., Menon, D. K., Smielewski, P., Czosnyka, M., Kirkpatrick, P. J., Clark, J. C., y Pickard, J. D. (2003). Positron emission tomographic cerebral perfusion disturbances and Transcranial Doppler findings among patients with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 52(5), 1017-1022. doi:10.1227/01.000058231.08870.1f
- Mir, D. I. A., Gupta, A., Dunning, A., Puchi, L., Robinson, C. L., Epstein, H. A. B., y Sanelli, P. C. (2014). CT Perfusion for Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 35(5), 866-871. doi:10.3174/ajnr.A3787
- Mitchell, P., Kerr, R., Mendelow, A. D., y Molyneux, A. (2008). Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *Journal of Neurosurgery*, 108(3), 437-442. doi:10.3171/jns/2008/108/3/0437
- Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J., . . . Group, I. S. A. T. I. C. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of

- neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 360(9342), 1267-1274.
- Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J., . . . Grp, I. C. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 360(9342), 1267-1274. doi:10.1016/s0140-6736(02)11314-6
- Molyneux, A. J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M., y Kerr, R. S. C. (2015). The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*, 385(9969), 691-697. doi:10.1016/s0140-6736(14)60975-2
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., . . . Group, I. S. A. T. I. C. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366(9488), 809-817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S. C., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., . . . Collaborators, I. (2009). Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurology*, 8(5), 427-433. doi:10.1016/s1474-4422(09)70080-8
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S. C., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., . . . Grp, I. C. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366(9488), 809-817. doi:10.1016/s0140-6736(05)67214-5
- Mooney, M. A., Simon, E. D., Brigeman, S., Nakaji, P., Zabramski, J. M., Lawton, M. T., y Spetzler, R. F. (2019). Long-term results of middle cerebral artery aneurysm clipping in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *Journal of Neurosurgery*, 130(3), 895-901. doi:10.3171/2017.10.jns172183
- Moritz, S., Warnat, J., Bele, S., Graf, B. M., y Woertgen, C. (2010). The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*, 22(1), 21-31. doi:00008506-201001000-00005 [pii]10.1097/ANA.0b013e3181bdf50d
- Mortimer, A. M., Steinfert, B., Faulder, K., y Harrington, T. (2016). Delayed infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Can the role of severe angiographic vasospasm really be dismissed? *Journal of Neurointerventional Surgery*, 8(8), 802-+. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011854
- Mrozek, S., Dumurgier, J., Citerio, G., Mebazaa, A., y Geeraerts, T. (2014). Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Critical Care*, 18(2). doi:10.1186/cc13841
- Muench, E., Horn, P., Bauhuf, C., Roth, H., Philipps, M., Hermann, P., . . . Vajkoczy, P. (2007). Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 35(8), 1844-1851; quiz 1852. doi:10.1097/01.CCM.0000275392.08410.DD

- Muhammad, S., Guresir, A., Greschus, S., Scorzin, J., Vatter, H., y Guresir, E. (2016). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as an Overlooked Complication of Induced Hypertension for Cerebral Vasospasm Systematic Review and Illustrative Case. *Stroke*, 47(2), 519-522. doi:10.1161/strokeaha.115.011697
- Munoz-Sanchez, M. A., Garcia-Alfaro, C., Munoz-Lopez, A., Guerrero-Lopez, F., Jimenez-Moragas, J. M., Murillo-Cabezas, F., . . . Dayuela-Dominguez, A. (2003). [The EHSA project: the study of spontaneous subarachnoid haemorrhages in Andalusia. Incidence and results]. *Rev Neurol*, 36(4), 301-306.
- Murphy, B. D., Fox, A. J., Lee, D. H., Sahlas, D. J., Black, S. E., Hogan, M., . . . Lee, T. Y. (2006). Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke*, 37(7), 1771-1777. doi:10.1161/01.str.0000227243.96808.53
- Nabavi, D. G., LeBlanc, L. M., Baxter, B., Lee, D. H., Fox, A. J., Lownie, S. P., . . . Lee, T. Y. (2001). Monitoring cerebral perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT. *Neuroradiology*, 43(1), 7-16. doi:10.1007/s002340000434
- Nagel, A., Graetz, D., Vajkoczy, P., y Sarrafzadeh, A. S. (2009). Decompressive craniectomy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral perfusion pressure and metabolism. *Neurocrit Care*, 11(3), 384-394. doi:10.1007/s12028-009-9269-x
- Naidech, A. M., Bassin, S. L., Garg, R. K., Ault, M. L., Bendok, B. R., Batjer, H. H., . . . Bleck, T. P. (2009). Cardiac troponin I and acute lung injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 11(2), 177-182. doi:10.1007/s12028-009-9223-y
- Naidech, A. M., Bendok, B. R., Bernstein, R. A., Alberts, M. J., Batjer, H. H., Watts, C. M., y Bleck, T. P. (2008). Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 63(2), 212-217; discussion 217-218. doi:00006123-200808000-00011 [pii]10.1227/01.NEU.0000320453.61270.0F
- Naidech, A. M., Janjua, N., Kreiter, K. T., Ostapkovich, N. D., Fitzsimmons, B. F., Parra, A., . . . Mayer, S. A. (2005). Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Archives of Neurology*, 62(3), 410-416. doi:10.1001/archneur.62.3.410
- Naidech, A. M., Kreiter, K. T., Janjua, N., Ostapkovich, N., Parra, A., Commichau, C., . . . Fitzsimmons, B. F. M. (2005). Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 36(3), 583-587. doi:10.1161/01.STR.0000141936.36596.1e
- Nakamura, T., Matsui, T., Hosono, A., Okano, A., Fujisawa, N., Tsuchiya, T., . . . Chang, H. S. (2013). Beneficial Effect of Selective Intra-arterial Infusion of Fasudil Hydrochloride as a Treatment of Symptomatic Vasospasm Following SAH. *Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage*, 115, 81-85. doi:10.1007/978-3-7091-1192-5_18
- Natarajan, S. K., Sekhar, L. N., Ghodke, B., Britz, G. W., Bhagawati, D., y Temkin, N. (2008). Outcomes of ruptured intracranial aneurysms treated by microsurgical clipping and endovascular coiling in a high-volume center. *American Journal of Neuroradiology*, 29(4), 753-759. doi:10.3174/ajnr.A0895
- Nelson, P. K., y Levy, D. I. (2001). Balloon-assisted coil embolization of wide-necked aneurysms of the internal carotid artery: Medium-term angiographic and clinical follow-up in 22 patients. *American Journal of Neuroradiology*, 22(1), 19-26.
- Nilsson, O. G., Brandt, L., Ungerstedt, U., y Saveland, H. (1999). Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: Subarachnoid hemorrhage and delayed

- ischemic deterioration. *Neurosurgery*, 45(5), 1176-1184. doi:10.1097/00006123-199911000-00032
- Norberg, E., Odenstedt-Herges, H., Rydenhag, B., y Oras, J. (2018). Impact of Acute Cardiac Complications After Subarachnoid Hemorrhage on Long-Term Mortality and Cardiovascular Events. *Neurocritical Care*, 29(3), 404-412. doi:10.1007/s12028-018-0558-0
- O'Kelly, C. J., Kulkarni, A. V., Austin, P. C., Urbach, D., y Wallace, M. C. (2009). Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *Journal of Neurosurgery*, 111(5), 1029-1035. doi:10.3171/2008.9.jns08881
- Odom, M. J., Zuckerman, S. L., y Mocco, J. (2013). The role of magnesium in the management of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int*, 2013, 943914. doi:10.1155/2013/943914
- Ohkuma, H., Tsurutani, H., y Suzuki, S. (2001). Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*, 32(5), 1176-1180. doi:10.1161/01.str.32.5.1176
- Ohtonari, T., Kakinuma, K., Kito, T., Ezuka, I., y Kanazawa, T. (2008). Diffusion-perfusion mismatch in symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 48(8), 331-336. doi:10.2176/nmc.48.331
- Okada, Y., Shima, T., Nishida, M., Yamane, K., Hatayama, T., Yamanaka, C., y Yoshida, A. (1999). Comparison of transcranial Doppler investigation of aneurysmal vasospasm with digital subtraction angiographic and clinical findings. *Neurosurgery*, 45(3), 443-449; discussion 449-450.
- Oliveira-Filho, J., Ezzeddine, M. A., Segal, A. Z., Buonanno, F. S., Chang, Y., Ogilvy, C. S., . . . McDonald, C. T. (2001). Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology*, 56(10), 1299-1304.
- Olsen, M. H., Orre, M., Leisner, A. C. W., Rasmussen, R., Bache, S., Welling, K. L., . . . Møller, K. (2019). Delayed cerebral ischaemia in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Functional outcome and long-term mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. doi:10.1111/aas.13412
- Oppong, M. D., Pierscianek, D., Ahmadipour, Y., Dinger, T. F., Dammann, P., Wrede, K. H., . . . Jabbarli, R. (2018). Intraoperative Aneurysm Rupture During Microsurgical Clipping: Risk Re-evaluation in the Post-International Subarachnoid Aneurysm Trial Era. *World Neurosurgery*, 119, E349-E356. doi:10.1016/j.wneu.2018.07.158
- Orru, E., Roccatagliata, L., Cester, G., Causin, F., y Castellán, L. (2013). Complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms. *European Journal of Radiology*, 82(10), 1653-1658. doi:10.1016/j.ejrad.2012.12.011
- Page, M., Nandurkar, D., Crossett, M. P., Stuckey, S. L., Lau, K. P., Kenning, N., y Troupis, J. M. (2010). Comparison of 4 cm Z-axis and 16 cm Z-axis multidetector CT perfusion. *European Radiology*, 20(6), 1508-1514. doi:10.1007/s00330-009-1688-8
- Pare, L., Delfino, R., y Leblanc, R. (1992). The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *Journal of Neurosurgery*, 76(3), 422-427. doi:10.3171/jns.1992.76.3.0422
- Passier, P., Visser-Meily, J., Rinkel, G. J. E., Lindeman, E., y Post, M. W. M. (2011). Life Satisfaction and Return to Work After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke y Cerebrovascular Diseases*, 20(4), 324-329. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.001

- Patet, C., Quintard, H., Zerlauth, J. B., Maibach, T., Carteron, L., Suys, T., . . . Oddo, M. (2017). Bedside cerebral microdialysis monitoring of delayed cerebral hypoperfusion in comatose patients with poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 88(4), 332-338. doi:10.1136/jnnp-2016-313766
- Pegoli, M., Mandrekar, J., Rabinstein, A. A., y Lanzino, G. (2015). Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 122(2), 414-418. doi:10.3171/2014.10.jns14290
- Penn, D. L., Witte, S. R., Komotar, R. J., y Sander Connolly, E. (2014). The role of vascular remodeling and inflammation in the pathogenesis of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci*, 21(1), 28-32. doi:10.1016/j.jocn.2013.07.004
- Perry, J. J., Stiell, I. G., Sivilotti, M. L. A., Bullard, M. J., Emond, M., Symington, C., . . . Wells, G. A. (2011). Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *Bmj-British Medical Journal*, 343. doi:10.1136/bmj.d4277
- Pham, M., Johnson, A., Bartsch, A. J., Lindner, C., Mullges, W., Roosen, K., . . . Bendszus, M. (2007). CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 69(8), 762-765. doi:10.1212/01.wnl.0000267641.08958.1b
- Pindzola, R. R., y Yonas, H. (1998). The xenon-enhanced computed tomography cerebral blood flow method. *Neurosurgery*, 43(6), 1488-1492.
- Polmear, A. (2003). Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*, 23(10), 935-941. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x
- Posada, P., Vara, S., Gomez, V., Cueto, P., Vara, C., y De la Fuente, I. (2011). Therapeutic approach to aneurysmal subarachnoid haemorrhage (ASH): Evolution in 10 years. *Intensive Care Medicine*, 37, S32-S32.
- Powell, J., Kitchen, N., Heslin, J., y Greenwood, R. (2002). Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72(6), 772-781. doi:10.1136/jnnp.72.6.772
- Powsner, R. A., O'Tuama, L. A., Jabre, A., y Melhem, E. R. (1998). SPECT imaging in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Nuclear Medicine*, 39(5), 765-769.
- Proust, F., Martinaud, O., Gerardin, E., Derrey, S., Leveque, S., Bioux, S., . . . Freger, P. (2009). Quality of life and brain damage after microsurgical clip occlusion or endovascular coil embolization for ruptured anterior communicating artery aneurysms: neuropsychological assessment. *Journal of Neurosurgery*, 110(1), 19-29. doi:10.3171/2008.3.17432
- Quintard, H., Leduc, S., Ferrari, P., Petit, I., y Ichai, C. (2016). Early and persistent high level of PS 100 beta is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 beta threshold for SAH prognosis? *Critical Care*, 20. doi:10.1186/s13054-016-1200-1
- Rabinstein, A. A., Friedman, J. A., Weigand, S. D., McClelland, R. L., Fulgham, J. R., Manno, E. M., . . . Wijdicks, E. F. M. (2004). Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 35(8), 1862-1866. doi:10.1161/01.STR.0000133132.76983.8e

- Rabinstein, A. A., Pichelmann, M. A., Friedman, J. A., Piepgras, D. G., Nichols, D. A., McIver, J. I., . . . Wijdicks, E. F. M. (2003). Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *Journal of Neurosurgery*, 98(2), 319-325. doi:10.3171/jns.2003.98.2.0319
- Rabinstein, A. A., Weigand, S., Atkinson, J. L. D., y Wijdicks, E. F. M. (2005). Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 36(5), 992-997. doi:10.1161/01.STR.0000163090.59350.5a
- Rahme, R., Jimenez, L., Pyne-Geithman, G. J., Serrone, J., Ringer, A. J., Zuccarello, M., y Abruzzo, T. A. (2013). Endovascular Management of Posthemorrhagic Cerebral Vasospasm: Indications, Technical Nuances, and Results. *Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage*, 115, 107-112. doi:10.1007/978-3-7091-1192-5_23
- Rajendran, J. G., Lewis, D. H., Newell, D. W., y Winn, H. R. (2001). Brain SPECT used to evaluate vasospasm after subarachnoid hemorrhage - Correlation with angiography and transcranial Doppler. *Clinical Nuclear Medicine*, 26(2), 125-130. doi:10.1097/00003072-200102000-00007
- Ramappa, P., Thatai, D., Coplin, W., Gellman, S., Carhuapoma, J. R., Quah, R., . . . Marsh, J. D. (2008). Cardiac Troponin-I: A predictor of prognosis in subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 8(3), 398-403. doi:10.1007/s12028-007-9038-7
- Rass, V., Gaasch, M., Kofler, M., Schiefecker, A. J., Ianos, B. A., Rhombert, P., . . . Helbok, R. (2018). Systemic Inflammatory Response Syndrome as Predictor of Poor Outcome in Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Critical Care Medicine*, 46(12), E1152-E1159. doi:10.1097/ccm.00000000000003429
- Rathakrishnan, R., Gotman, J., Dubeau, F., y Angle, M. (2011). Using Continuous Electroencephalography in the Management of Delayed Cerebral Ischemia Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 14(2), 152-161. doi:10.1007/s12028-010-9495-2
- Reynolds, M. R., Buckley, R. T., Indrakanti, S. S., Turkmani, A. H., Oh, G., Crobeddu, E., . . . Zipfel, G. J. (2015). The safety of vasopressor-induced hypertension in subarachnoid hemorrhage patients with coexisting unruptured, unprotected intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 123(4), 862-871. doi:10.3171/2014.12.jns141201
- Rijsdijk, M., van der Schaaf, I. C., Velthuis, B. K., Wermer, M. J., y Rinkel, G. J. E. (2008). Global and focal cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in relation with delayed cerebral ischemia. *Neuroradiology*, 50(9), 813-820. doi:10.1007/s00234-008-0416-4
- Rincon, F., Gordon, E., Starke, R. M., Buitrago, M. M., Fernandez, A., Schmidt, J. M., . . . Badjatia, N. (2010). Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 113(4), 774-780. doi:10.3171/2010.2.jns09376
- Rinkel, G. J., Djibuti, M., Algra, A., y van Gijn, J. (1998). Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 29(1), 251-256.
- Rinkel, G. J. E. (2016). Management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Current Opinion in Neurology*, 29(1), 37-41. doi:10.1097/wco.0000000000000282
- Rinkel, G. J. E., y Algra, A. (2011). Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurology*, 10(4), 349-356. doi:10.1016/s1474-4422(11)70017-5

- Rodríguez García, P. L., Rodríguez Pupo, L. R., y Rodríguez García, D. (2010). [Diagnosis of delayed cerebral ischaemia and cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage]. *Neurologia*, 25(5), 322-330. doi:13153816 [pii]
- Roos, Y. B., de Haan, R. J., Beenen, L. F., Groen, R. J., Albrecht, K. W., y Vermeulen, M. (2000). Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68(3), 337-341.
- Rordorf, G., Koroshetz, W. J., Copen, W. A., Gonzalez, G., Yamada, K., Schaefer, P. W., . . . Sorensen, A. G. (1999). Diffusion- and perfusion-weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 30(3), 599-605. doi:10.1161/01.str.30.3.599
- Rosengart, A. J., Schultheiss, K. E., Tolentino, J., y Macdonald, R. L. (2007). Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 38(8), 2315-2321. doi:10.1161/strokeaha.107.484360
- Rosenthal, E. S., Biswal, S., Zafar, S. F., O'Connor, K. L., Bechek, S., Shenoy, A. V., . . . Westover, M. B. (2018). Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy. *Annals of Neurology*, 83(5), 958-969. doi:10.1002/ana.25232
- Rostami, E., Engquist, H., Johnson, U., Howells, T., Ronne-Engstrom, E., Nilsson, P., . . . Enblad, P. (2014). Monitoring of cerebral blood flow and metabolism bedside in patients with subarachnoid hemorrhage - a Xenon-CT and microdialysis study. *Frontiers in Neurology*, 5. doi:10.3389/fneur.2014.00089
- Rots, M. L., van Putten, M., Hoedemaekers, C. W. E., y Horn, J. (2016). Continuous EEG Monitoring for Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Neurocritical Care*, 24(2), 207-216. doi:10.1007/s12028-015-0205-y
- Rubbert, C., Caspers, J., Petridis, A. K., Turowski, B., y May, R. (2017). Dynamics of cerebral perfusion deficits after aneurysmal SAH - predictive value of early MTT for subsequent MIT deterioration. *Journal of Neuroradiology*, 44(6), 371-376. doi:10.1016/j.neurad.2017.06.001
- Rush, B., Wiskar, K., Fruhstorfer, C., y Hertz, P. (2016). Association between seizures and mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A nationwide retrospective cohort analysis. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 41, 66-69. doi:10.1016/j.seizure.2016.07.008
- Saatci, I., Yavuz, K., Ozer, C., Geyik, S., y Cekirge, H. S. (2012). Treatment of Intracranial Aneurysms Using the Pipeline Flow-Diverter Embolization Device: A Single-Center Experience with Long-Term Follow-Up Results. *American Journal of Neuroradiology*, 33(8), 1436-1446. doi:10.3174/ajnr.A3246
- Sabri, M., Ai, J., Lakovic, K., D'Abbondanza, J., Ilodigwe, D., y Macdonald, R. L. (2012). Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*, 224, 26-37. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.08.002
- Sadamasa, N., Yoshida, K., Narumi, O., Chin, M., y Yamagata, S. (2014). Milrinone Via Lumbar Subarachnoid Catheter for Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 21(3), 470-475. doi:10.1007/s12028-014-9996-5
- Sakowitz, O. W., y Unterberg, A. W. (2006). Detecting and treating microvascular ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*, 12(2), 103-111. doi:10.1097/01.ccx.0000216575.03815.ee
- Sakr, Y., Dunisch, P., Santos, C., Matthes, L., Zeidan, M., Reinhart, K., . . . Ewald, C. (2016). Poor outcome is associated with less negative fluid balance in patients with

- aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with prophylactic vasopressor-induced hypertension. *Annals of Intensive Care*, 6. doi:10.1186/s13613-016-0128-6
- Samuelsson, C., Hillered, L., Enblad, P., y Ronne-Engstrom, E. (2009). Microdialysis patterns in subarachnoid hemorrhage patients with focus on ischemic events and brain interstitial glutamine levels. *Acta Neurochirurgica*, 151(5), 437-446. doi:10.1007/s00701-009-0265-x
- Samuelsson, C., Howells, T., Kumlien, E., Enblad, P., Hillered, L., y Ronne-Engstrom, E. (2009). Relationship between intracranial hemodynamics and microdialysis markers of energy metabolism and glutamate-glutamine turnover in patients with subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 111(5), 910-915. doi:10.3171/2008.8.jns0889
- Sandow, N., Diesing, D., Sarrafzadeh, A., Vajkoczy, P., y Wolf, S. (2016). Nimodipine Dose Reductions in the Treatment of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 25(1), 29-39. doi:10.1007/s12028-015-0230-x
- Sandsmark, D. K., Kumar, M. A., Park, S., y Levine, J. M. (2012). Multimodal monitoring in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 43(5), 1440-1445. doi:10.1161/STROKEAHA.111.639906
- Sandvei, M. S., Mathiesen, E. B., Vatten, L. J., Muller, T. B., Lindekleiv, H., Ingebrigtsen, T., . . . Romundstad, P. R. (2011). Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology*, 77(20), 1833-1839. doi:10.1212/WNL.0b013e3182377de3
- Sanelli, P. C., Anumula, N., Johnson, C. E., Comunale, J. P., Tsiouris, A. J., Riina, H., . . . Mushlin, A. I. (2013). Evaluating CT Perfusion Using Outcome Measures of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*, 34(2), 292-298. doi:10.3174/ajnr.A3225
- Sanelli, P. C., Ougorets, I., Johnson, C. E., Riina, H. A., y Biondi, A. (2006). Using CT in the diagnosis and management of patients with cerebral vasospasm. *Semin Ultrasound CT MR*, 27(3), 194-206.
- Sanelli, P. C., Ugorec, I., Johnson, C. E., Tan, J., Segal, A. Z., Fink, M., . . . Mushlin, A. I. (2011). Using Quantitative CT Perfusion for Evaluation of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*, 32(11), 2047-2053. doi:10.3174/ajnr.A2693
- Sarrafzadeh, A. S., Sakowitz, O. W., Kiening, K. L., Benndorf, G., Lanksch, W. R., y Unterberg, A. W. (2002). Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med*, 30(5), 1062-1070.
- Saveland, H., y Brandt, L. (1994). Which are the major determinants for outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage - A prospective total management study from a strictly unselected series. *Acta Neurologica Scandinavica*, 90(4), 245-250.
- Sayer, D., Bloom, B., Fernando, K., Jones, S., Benton, S., Dev, S., . . . Harris, T. (2015). An Observational Study of 2,248 Patients Presenting With Headache, Suggestive of Subarachnoid Hemorrhage, Who Received Lumbar Punctures Following Normal Computed Tomography of the Head. *Academic Emergency Medicine*, 22(11), 1267-1273. doi:10.1111/acem.12811
- Schmidt, J. M., Ko, S. B., Helbok, R., Kurtz, P., Stuart, R. M., Presciutti, M., . . . Mayer, S. A. (2011). Cerebral Perfusion Pressure Thresholds for Brain Tissue Hypoxia and Metabolic Crisis After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 42(5), 1351-1356. doi:10.1161/strokeaha.110.596874
- Schmidt, J. M., Wartenberg, K. E., Fernandez, A., Claassen, J., Rincon, F., Ostapkovich, N. D., . . . Mayer, S. A. (2008). Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral

- infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 109(6), 1052-1059. doi:10.3171/jns.2008.109.12.1052
- Schulz, M. K., Wang, L. P., Tange, M., y Bjerre, P. (2000). Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 93(5), 808-814. doi:10.3171/jns.2000.93.5.0808
- Sehba, F. A., y Friedrich, V. (2013). Cerebral microvasculature is an early target of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, 115, 199-205. doi:10.1007/978-3-7091-1192-5_37
- Sehba, F. A., Hou, J., Pluta, R. M., y Zhang, J. H. (2012). The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Progress in Neurobiology*, 97(1), 14-37. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.02.003
- Sehba, F. A., Pluta, R. M., y Zhang, J. H. (2011). Metamorphosis of Subarachnoid Hemorrhage Research: from Delayed Vasospasm to Early Brain Injury. *Molecular Neurobiology*, 43(1), 27-40. doi:10.1007/s12035-010-8155-z
- Sehba, F. A., Schwartz, A. Y., Chereshev, I., y Bederson, J. B. (2000). Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20(3), 604-611. doi:10.1097/00004647-200003000-00018
- Seule, M. A., Muroi, C., Mink, S., Yonekawa, Y., y Keller, E. (2009). Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 64(1), 86-92. doi:10.1227/01.neu.0000336312.32773.a0
- Sevillano, M. D., Nombela, L., y Duarte, J. (1999). [Epidemiological, clinical and prognostic aspects of subarachnoid hemorrhage in Segovia]. *Rev Neurol*, 29(10), 957-961.
- Shea, A. M., Reed, S. D., Curtis, L. H., Alexander, M. J., Villani, J. J., y Schulman, K. A. (2007). Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*, 61(6), 1131-1137. doi:10.1227/01.neu.0000280141.06669.e1
- Shen, J., Huang, K. Y., Pan, J. W., Jiang, H., Weng, Y. X., y Zhan, R. Y. (2017). Effect of statin treatment on vasospasm-related morbidity and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 127(2), 291-301. doi:10.3171/2016.5.jns152900
- Sidman, R., Connolly, E., y Lemke, T. (1996). Subarachnoid hemorrhage diagnosis: Lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. *Academic Emergency Medicine*, 3(9), 827-831. doi:10.1111/j.1553-2712.1996.tb03526.x
- Simard, J. M., Schreiber, D., Aldrich, E. F., Stallmeyer, B., Le, B., James, R. F., y Beaty, N. (2010). Unfractionated Heparin: Multitargeted Therapy for Delayed Neurological Deficits Induced by Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 13(3), 439-449. doi:10.1007/s12028-010-9435-1
- Sloan, M. A., Burch, C. M., Wozniak, M. A., Rothman, M. I., Rigamonti, D., Permutt, T., y Numaguchi, Y. (1994). Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25(11), 2187-2197.
- Sloan, M. A., Haley, E. C., Kassell, N. F., Henry, M. L., Stewart, S. R., Beskin, R. R., . . . Torner, J. C. (1989). Sensitivity and specificity of transcranial doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 39(11), 1514-1518. doi:10.1212/wnl.39.11.1514
- Sluzewski, M., Bosch, J. A., van Rooij, W. J., Nijssen, P. C. G., y Wijnalda, D. (2001). Rupture of intracranial aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils:

- incidence, outcome, and risk factors. *Journal of Neurosurgery*, 94(2), 238-240. doi:10.3171/jns.2001.94.2.0238
- Sluzewski, M., y van Rooij, W. J. (2005). Early rebleeding after coiling of ruptured cerebral aneurysms: Incidence, morbidity, and risk factors. *American Journal of Neuroradiology*, 26(7), 1739-1743.
- Sluzewski, M., van Rooij, W. J., Beute, G. N., y Nijssen, P. C. (2005). Late rebleeding of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. *American Journal of Neuroradiology*, 26(10), 2542-2549.
- Smith, M. L., Abrahams, J. M., Chandela, S., Smith, M. J., Hurst, R. W., y Le Roux, P. D. (2005). Subarachnoid hemorrhage on computed tomography scanning and the development of cerebral vasospasm: the Fisher grade revisited. *Surg Neurol*, 63(3), 229-234; discussion 234-225. doi:S0090-3019(04)00502-6 [pii] 10.1016/j.surneu.2004.06.017
- Smith, W. S., Dowd, C. F., Johnston, S. C., Ko, N. U., DeArmond, S. J., Dillon, W. P., . . . Halbach, V. V. (2004). Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 35(11), 2518-2522. doi:10.1161/01.STR.0000144682.00822.83
- Solenski, N. J., Haley, E. C., Kassell, N. F., Kongable, G., Germanson, T., Truskowski, L., y Torner, J. C. (1995). Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med*, 23(6), 1007-1017.
- Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Albuquerque, F. C., Zabramski, J. M., Hills, N. K., Partovi, S., . . . Wallace, R. C. (2013). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 119(1), 146-157. doi:10.3171/2013.3.jns12683
- Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C., Hills, N. K., Russin, J. J., . . . Wallace, R. C. (2015). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *Journal of Neurosurgery*, 123(3), 609-617. doi:10.3171/2014.9.jns141749
- Starke, R. M., Connolly, E. S., y Participants Int Multi, D. (2011). Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 15(2), 241-246. doi:10.1007/s12028-011-9581-0
- Starke, R. M., Kim, G. H., Fernandez, A., Komotar, R. J., Hickman, Z. L., Otten, M. L., . . . Connolly, E. S. (2008). Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 39(9), 2617-2621. doi:10.1161/STROKEAHA.107.506097
- Stegmayr, B., Eriksson, M., y Asplund, K. (2004). Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*, 35(9), 2059-2063. doi:10.1161/01.STR.0000138451.07853.b6
- Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., y Rinkel, G. (2013). European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 35(2), 93-112. doi:10.1159/000346087
- Stevens, R. D., y Nyquist, P. A. (2007). The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*, 261(1-2), 143-156. doi:10.1016/j.jns.2007.04.047
- Stienen, M. N., Fung, C., Bijlenga, P., Zumofen, D. W., Maduri, R., Robert, T., . . . Mo, C. A. D. C. I. S. G. (2019). Measuring the Impact of Delayed Cerebral Ischemia on

- Neuropsychological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-Protocol of a Swiss Nationwide Observational Study (MoCA-DCI Study). *Neurosurgery*, 84(5), 1124-1132. doi:10.1093/neuros/nyy155
- Stienen, M. N., Smoll, N. R., Weissaupt, R., Fandino, J., Hildebrandt, G., Studerus-Germann, A., y Schatlo, B. (2014). Delayed Cerebral Ischemia Predicts Neurocognitive Impairment Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*, 82(5), E599-E605. doi:10.1016/j.wneu.2014.05.011
- Suarez, J. I., Martin, R. H., Calvillo, E., Bershad, E. M., y Venkatasubba Rao, C. P. (2015). Effect of human albumin on TCD vasospasm, DCI, and cerebral infarction in subarachnoid hemorrhage: the ALISAH study. *Acta Neurochir Suppl*, 120, 287-290. doi:10.1007/978-3-319-04981-6_48
- Suarez, J. I., Martin, R. H., Calvillo, E., Dillon, C., Bershad, E. M., MacDonald, R. L., . . . Investigators, A. (2012). The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) Multicenter Pilot Clinical Trial Safety and Neurologic Outcomes. *Stroke*, 43(3), 683-+. doi:10.1161/strokeaha.111.633958
- Suwatcharangkoon, S., De Marchis, G. M., Witsch, J., Meyers, E., Velazquez, A., Falo, C., . . . Mayer, S. A. (2019). Medical Treatment Failure for Symptomatic Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage Threatens Long-Term Outcome. *Stroke*, 50(7), 1696-1702. doi:10.1161/strokeaha.118.022536
- Sviri, G. E., Lewis, D. H., Correa, R., Britz, G. W., Douville, C. M., y Newell, D. W. (2004). Basilar artery vasospasm and delayed posterior circulation ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 35(8), 1867-1872. doi:10.1161/01.STR.0000133397.44528.f8
- Sviri, G. E., Mesiwala, A. H., Lewis, D. H., Britz, G. W., Nemecek, A., Newell, D. W., . . . Cohen, W. (2006). Dynamic perfusion computerized tomography in cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison with technetium-99m-labeled ethyl cysteinate dimer-single-photon emission computerized tomography. *Journal of Neurosurgery*, 104(3), 404-410. doi:10.3171/jns.2006.104.3.404
- Tachibana, E., Harada, T., Shibuya, M., Saito, K., Takayasu, M., Suzuki, Y., y Yoshida, J. (1999). Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, 141(1), 13-19. doi:10.1007/s007010050260
- Tang, C., Zhang, T. S., y Zhou, L. F. (2014). Risk Factors for Rebleeding of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Plos One*, 9(6). doi:10.1371/journal.pone.0099536
- Tateyama, K., Kobayashi, S., Murai, Y., y Teramoto, A. (2013). Assessment of cerebral circulation in the acute phase of subarachnoid hemorrhage using perfusion computed tomography. *J Nippon Med Sch*, 80(2), 110-118.
- Taufique, Z., May, T., Meyers, E., Falo, C., Mayer, S. A., Agarwal, S., . . . Schmidt, J. M. (2016). Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, 78(2), 256-264. doi:10.1227/neu.0000000000001042
- Teasdale, G., y Jennett, B. (1974). ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS - PRACTICAL SCALE. *Lancet*, 2(7872), 81-84.
- Teasdale, G. M., Drake, C. G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B., y De Villiers, J. C. (1988). A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51(11), 1457.

- Terry, A., Zipfel, G., Milner, E., Cross, D. T., Moran, C. J., Diringer, M. N., . . . Derdeyn, C. P. (2006). Safety and technical efficacy of over-the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*, 21(3), E14. doi:10.3171/2006.10.FOCUS.00000
- Todd, M. M., Hindman, B. J., Clarke, W. R., Torner, J. C., Todd, M., Hindman, B., . . . Investigators, I. (2005). Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *New England Journal of Medicine*, 352(2), 135-145. doi:10.1056/NEJMoa040975
- Togashi, K., Joffe, A. M., Sekhar, L., Kim, L., Lam, A., Yanez, D., . . . Treggiari, M. M. (2015). Randomized Pilot Trial of Intensive Management of Blood Pressure or Volume Expansion in Subarachnoid Hemorrhage (IMPROVES). *Neurosurgery*, 76(2), 125-134. doi:10.1227/NEU.0000000000000592
- Toussaint, L. G., Friedman, J. A., Wijdicks, E. F. M., Piepgras, D. G., Pichelmann, M. A., McIver, J. I., . . . Atkinson, J. L. D. (2005). Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 57(1), 25-31. doi:10.1227/01.neu.0000163086.2312470
- Tranquart, F., Ades, P. E., Groussin, P., Rieant, J. F., Jan, M., y Baulieu, J. L. (1993). Postoperative assessment of cerebral blood flow in subarachnoid haemorrhage by means of 99mTc-HMPAO tomography. *Eur J Nucl Med*, 20(1), 53-58.
- Treggiari, M. M., Walder, B., Suter, P. M., y Romand, J. A. (2003). Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 98(5), 978-984. doi:10.3171/jns.2003.98.5.0978
- Tseng, M. Y., Hutchinson, P. J., Richards, H. K., Czosnyka, M., Pickard, J. D., Erber, W. N., . . . Kirkpatrick, P. J. (2009). Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurosurgery*, 111(1), 171-180. doi:10.3171/2009.3.jns.081332
- Tso, M. K., y Macdonald, R. L. (2013). Acute microvascular changes after subarachnoid hemorrhage and transient global cerebral ischemia. *Stroke Res Treat*, 2013, 425281. doi:10.1155/2013/425281
- Tung, P., Kopelnik, A., Banki, N., Ong, K., Ko, N., Lawton, M. T., . . . Zaroff, J. (2004). Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 35(2), 548-551. doi:10.1161/01.STR.0000114874.96688.54
- Turan, N., Heider, R. A. J., Zaharieva, D., Ahmad, F. U., Barrow, D. L., y Pradilla, G. (2016). Sex Differences in the Formation of Intracranial Aneurysms and Incidence and Outcome of Subarachnoid Hemorrhage: Review of Experimental and Human Studies. *Translational Stroke Research*, 7(1), 12-19. doi:10.1007/s12975-015-0434-6
- Turner, J. D., Mammis, A., y Prestigiacomo, C. J. (2010). Erythropoietin for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *World Neurosurgery*, 73(5), 500-507. doi:10.1016/j.wneu.2010.02.026
- Turowski, B., y Schramm, P. (2015). An Appeal to Standardize CT- and MR-Perfusion. *Clinical Neuroradiology*, 25, 205-210. doi:10.1007/s00062-015-0444-5
- Udy, A. A., Schweikert, S., Anstey, J., Anstey, M., Cohen, J., Flower, O., . . . Delaney, A. (2017). Critical care management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Australia and New Zealand: what are we doing, and where to from here? *Critical Care and Resuscitation*, 19(2), 103-109.

- Udy, A. A., Vladic, C., Saxby, E. R., Cohen, J., Delaney, A., Flower, O., . . . Evaluation, A. a. N. Z. I. C. S. C. f. O. a. R. (2017). Subarachnoid Hemorrhage Patients Admitted to Intensive Care in Australia and New Zealand: A Multicenter Cohort Analysis of In-Hospital Mortality Over 15 Years. *Crit Care Med*, 45(2), e138-e145. doi:10.1097/CCM.0000000000002059
- Unterberg, A. W., Sakowitz, O. W., Safratzadeh, A. S., Benndorf, G., y Lanksch, W. R. (2001). Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 94(5), 740-749. doi:10.3171/jns.2001.94.5.0740
- Vale, F. L., Bradley, E. L., y Fisher, W. S. (1997). The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *Journal of Neurosurgery*, 86(3), 462-466. doi:10.3171/jns.1997.86.3.0462
- van der Bilt, I. A. C., Hasan, D., Vandertop, W. P., Wilde, A. A. M., Algra, A., Visser, F. C., y Rinkel, G. J. E. (2009). Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage A meta-analysis. *Neurology*, 72(7), 635-642. doi:10.1212/01.wnl.0000342471.07290.07
- van der Schaaf, I., Wermer, M. J., van der Graaf, Y., Hoff, R. G., Rinkel, G. J. E., y Velthuis, B. K. (2006). CT after subarachnoid hemorrhage - Relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology*, 66(10), 1533-1538. doi:10.1212/01.wnl.0000216272.67895.d3
- van der Schaaf, I., Wermer, M. J., van der Graaf, Y., Velthuis, B. K., van de Kraats, C. I. B., y Rinkel, G. J. E. (2006). Prognostic value of cerebral perfusion-computed tomography in the acute stage after subarachnoid hemorrhage for the development of delayed cerebral ischemia. *Stroke*, 37(2), 409-413. doi:10.1161/01.str.0000198831.69035.43
- van Donkelaar, C. E., Bakker, N. A., Veeger, N., Uyttenboogaart, M., Metzemaekers, J. D. M., Luijckx, G. J., . . . van Dijk, J. M. C. (2015). Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke*, 46(8), 2100-2106. doi:10.1161/strokeaha.115.010037
- van Gijn, J., Hijdra, A., Wijdicks, E. F., Vermeulen, M., y van Crevel, H. (1985). Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 63(3), 355-362. doi:10.3171/jns.1985.63.3.0355
- van Gijn, J., Kerr, R. S., y Rinkel, G. J. E. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369(9558), 306-318. doi:10.1016/s0140-6736(07)60153-6
- Vanswieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. A., y Vangijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-607. doi:10.1161/01.str.19.5.604
- Vassilouthis, J., y Richardson, A. E. (1979). Ventricular dilatation and communicating hydrocephalus following spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 51(3), 341-351. doi:10.3171/jns.1979.51.3.0341
- Vaughan, C. J., y Delanty, N. (1999). Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke*, 30(9), 1969-1973. doi:10.1161/01.str.30.9.1969
- Veldeman, M., Hollig, A., Clusmann, H., Stevanovic, A., Rossaint, R., y Coburn, M. (2016). Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 117(1), 17-40. doi:10.1093/bja/aew095
- Vergouwen, M. D. I., Ilodigwe, D., y Macdonald, R. L. (2011). Cerebral Infarction After Subarachnoid Hemorrhage Contributes to Poor Outcome by Vasospasm-Dependent and -Independent Effects. *Stroke*, 42(4), 924-929. doi:10.1161/strokeaha.110.597914

- Vergouwen, M. D. I., Vermeulen, M., Coert, B. A., Stroes, E. S. G., y Roos, Y. (2008). Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 28(11), 1761-1770. doi:10.1038/jcbfm.2008.74
- Vergouwen, M. D. I., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G. J. E., Wijdeveld, E. F., Muizelaar, J. P., . . . Roos, Y. (2010). Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke*, 41(10), 2391-2395. doi:10.1161/strokeaha.110.589275
- Vespa, P. M., Nuwer, M. R., Juhasz, C., Alexander, M., Nenov, V., Martin, N., y Becker, D. P. (1997). Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(6), 607-615. doi:10.1016/s0013-4694(97)00071-0
- Vivancos, J., Gilo, F., Frutos, R., Maestre, J., Garcia-Pastor, A., Quintana, F., . . . Por el Comité ad hoc del Grp de, E. (2014). Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*, 29(6), 353-370. doi:10.1016/j.nrl.2012.07.009
- Vora, Y. Y., Suarez-Almazor, M., Steinke, D. E., Martin, M. L., y Findlay, J. M. (1999). Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 44(6), 1237-1247. doi:10.1097/00006123-199906000-00039
- Wang, C. B., Shi, W. W., Zhang, G. X., Lu, H. C., y Ma, J. (2016). Flow diverter treatment of posterior circulation aneurysms. A meta-analysis. *Neuroradiology*, 58(4), 391-400. doi:10.1007/s00234-016-1649-2
- Wang, F., Chen, X., Wang, Y., Bai, P., Wang, H. Z., Sun, T., y Yu, H. L. (2016). Stent-assisted coiling and balloon-assisted coiling in the management of intracranial aneurysms: A systematic review y meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 364, 160-166. doi:10.1016/j.jns.2016.03.041
- Wartenberg, K. E., y Mayer, S. A. (2006). Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. *Current Opinion in Critical Care*, 12(2), 78-84. doi:10.1097/01.ccx.0000216571.80944.65
- Wartenberg, K. E., y Parra, A. (2006). CT and CT-perfusion findings of reversible leukoencephalopathy during triple-H therapy for symptomatic subarachnoid hemorrhage-related vasospasm. *Journal of Neuroimaging*, 16(2), 170-175. doi:10.1111/j.1552-6569.2006.00031.x
- Wartenberg, K. E., Schmidt, J. M., Claassen, J., Temes, R. E., Frontera, J. A., Ostapovich, N., . . . Mayer, S. A. (2006). Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine*, 34(3), 617-623. doi:10.1097/01.ccm.0000201903.46435.35
- Wartenberg, K. E., Sheth, S. J., Michael Schmidt, J., Frontera, J. A., Rincon, F., Ostapovich, N., . . . Mayer, S. A. (2010). Acute Ischemic Injury on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging after Poor Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. doi:10.1007/s12028-010-9488-1
- Wartenberg, K. E., Sheth, S. J., Schmidt, J. M., Frontera, J. A., Rincon, F., Ostapovich, N., . . . Mayer, S. A. (2011). Acute Ischemic Injury on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging after Poor Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 14(3), 407-415. doi:10.1007/s12028-010-9488-1

- Washington, C. W., Zipfel, G. J., y Participants Int, M.-d. (2011). Detection and Monitoring of Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia: A Review and Assessment of the Literature. *Neurocritical Care*, 15(2), 312-317. doi:10.1007/s12028-011-9594-8
- Watson, E., Ding, D., Khattar, N. K., Everhart, D. E., y James, R. F. (2018). Neurocognitive outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Identifying inflammatory biomarkers. *Journal of the Neurological Sciences*, 394, 84-93. doi:10.1016/j.jns.2018.06.021
- Weiss, M., Conzen, C., Mueller, M., Wiesmann, M., Clusmann, H., Albanna, W., y Schubert, G. A. (2019). Endovascular Rescue Treatment for Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Is Safe and Effective. *Frontiers in Neurology*, 10. doi:10.3389/fneur.2019.00136
- Wessell, A., Kole, M. J., Badjatia, N., Parikh, G., Albrecht, J. S., Schreiber, D. L., y Simard, J. M. (2017). High Compliance With Scheduled Nimodipine Is Associated With Better Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients Cotreated with Heparin Infusion. *Frontiers in Neurology*, 8. doi:10.3389/fneur.2017.00268
- Westerlaan, H. E., van Dijk, J. M. C., Jansen-van der Weide, M. C., de Groot, J. C., Groen, R. J. M., Mooij, J. J. A., y Oudkerk, M. (2011). Intracranial Aneurysms in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: CT Angiography as a Primary Examination Tool for Diagnosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 258(1), 134-145. doi:10.1148/radiol.10092373
- Westermaier, T., Pham, M., Stetter, C., Willner, N., Solymosi, L., Ernestus, R. I., . . . Kunze, E. (2014). Value of Transcranial Doppler, Perfusion-CT and Neurological Evaluation to Forecast Secondary Ischemia after Aneurysmal SAH. *Neurocritical Care*, 20(3), 406-412. doi:10.1007/s12028-013-9896-0
- Wickering, E., Gaspard, N., Zafar, S., Moura, V. J., Biswal, S., Bechek, S., . . . Westover, M. B. (2016). Automation of Classical QEEG Trending Methods for Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia: More Work to Do. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(3), 227-234. doi:10.1097/wnp.0000000000000278
- Wiebers, D. O., Whisnant, J. P., Huston, J., Meissner, I., Brown, R. D., Piegras, D. G., . . . Investigators, I. S. o. U. I. A. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 362(9378), 103-110.
- Wilson, C. D., Safavi-Abbasi, S., Sun, H., Kalani, M. Y. S., Zhao, Y. D., Levitt, M. R., . . . Spetzler, R. F. (2017). Meta-analysis and systematic review of risk factors for shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 126(2), 586-595. doi:10.3171/2015.11.jns152094
- Wintermark, M., Dillon, W. P., Smith, W. S., Lau, B. C., Chaudhary, S., Liu, S. L., . . . Ko, N. U. (2008). Visual grading system for vasospasm based on perfusion CT imaging: Comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion CT. *Cerebrovascular Diseases*, 26(2), 163-170. doi:10.1159/000139664
- Wintermark, M., Ko, N. U., Smith, W. S., Liu, S., Higashida, R. T., y Dillon, W. P. (2006). Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *American Journal of Neuroradiology*, 27(1), 26-34.
- Wintermark, M., Reichhart, M., Thiran, J. P., Maeder, P., Chalaron, M., Schnyder, P., . . . Meuli, R. (2002). Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol*, 51(4), 417-432.

- Wintermark, M., Thiran, J. P., Maeder, P., Schnyder, P., y Meuli, R. (2001). Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: A validation study. *American Journal of Neuroradiology*, 22(5), 905-914.
- Woernle, C. M., Winkler, K. M. L., Burkhardt, J. K., Haile, S. R., Bellut, D., Neidert, M. C., . . . Bernays, R. L. (2013). Hydrocephalus in 389 patients with aneurysm-associated subarachnoid hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(6), 824-826. doi:10.1016/j.jocn.2012.07.015
- Wong, G. K., Poon, W. S., Chan, M. T., Boet, R., Gin, T., Ng, S. C., . . . Investigators, I. (2010). Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*, 41(5), 921-926. doi:10.1161/STROKEAHA.109.571125
- Wong, G. K. C., Chan, D. Y. C., Siu, D. Y. W., Zee, B. C. Y., Poon, W. S., Chan, M. T. V., . . . Investigators, H.-S. (2015). High-Dose Simvastatin for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Multicenter Randomized Controlled Double-Blinded Clinical Trial. *Stroke*, 46(2), 382-388. doi:10.1161/strokeaha.114.007006
- Wong, G. K. C., Tam, Y. Y. W., Zhu, X. L., y Poon, W. S. (2014). Incidence and Mortality of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in Hong Kong from 2002 to 2010: A Hong Kong Hospital Authority Clinical Management System Database Analysis. *World Neurosurgery*, 81(3-4), 552-556. doi:10.1016/j.wneu.2013.07.128
- Xia, Z. W., Liu, X. M., Wang, J. Y., Cao, H., Chen, F. H., Huang, J., . . . Cheng, Q. (2017). Coiling Is Not Superior to Clipping in Patients with High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, 98, 411-420. doi:10.1016/j.wneu.2016.11.032
- Yao, Z., Hu, X., y You, C. (2017). Endovascular therapy for vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 163, 9-14. doi:10.1016/j.clineuro.2017.09.016
- Yee, A. H., Burns, J. D., y Wijdicks, E. F. M. (2010). Cerebral Salt Wasting: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurosurgery Clinics of North America*, 21(2), 339-+. doi:10.1016/j.nec.2009.10.011
- Yoneda, H., Shirao, S., Nakagawara, J., Ogasawara, K., Tominaga, T., y Suzuki, M. (2014). A Prospective, Multicenter, Randomized Study of the Efficacy of Eicosapentaenoic Acid for Cerebral Vasospasm: The EVAS Study. *World Neurosurgery*, 81(2), 309-315. doi:10.1016/j.wneu.2012.09.020
- Yoshimoto, Y., Tanaka, Y., y Hoya, K. (2001). Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 32(9), 1989-1993.
- Zhang, L. M., Wang, Z. L., y Qi, S. H. (2015). Cardiac Troponin Elevation and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Stroke y Cerebrovascular Diseases*, 24(10), 2375-2384. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.030
- Zhao, B., Fan, Y. L., Xiong, Y., Yin, R., Zheng, K., Li, Z. Q., . . . Grp, A. S. (2016). Aneurysm rebleeding after poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Predictors and impact on clinical outcomes. *Journal of the Neurological Sciences*, 371, 62-66. doi:10.1016/j.jns.2016.10.020
- Zhao, B., Tan, X., Yang, H., Li, Z., Zheng, K., Xiong, Y., . . . Grp, A. (2016). Endovascular Coiling versus Surgical Clipping for Poor-Grade Ruptured Intracranial Aneurysms: Postoperative Complications and Clinical Outcome in a Multicenter Poor-Grade Aneurysm Study. *American Journal of Neuroradiology*, 37(5), 873-878. doi:10.3174/ajnr.A4649

- Zhao, B., Yang, H., Zheng, K., Li, Z. Q., Xiong, Y., Tan, X. X., . . . Grp, A. S. (2016). Predictors of good functional outcomes and mortality in patients with severe rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 144, 28-32. doi:10.1016/j.clineuro.2016.02.042
- Zhao, J., Zhou, D., Guo, J., Ren, Z., Zhou, L., Wang, S., . . . Wang, R. (2006). Effect of fasudil hydrochloride, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemic symptoms after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 46(9), 421-428. doi:JST.JSTAGE/nmc/46.421 [pii]
- Zheng, Y. T., Liu, Y. J., Leng, B., Xu, F., y Tian, Y. L. (2016). Periprocedural complications associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms in 1764 cases. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 8(2), 152-157. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011459
- Zhu, R. L., Chen, Z. J., Li, S., Lu, X. C., Tang, L. J., Huang, B. S., . . . Li, L. X. (2016). Statin-treated patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(10), 2090-2098.
- Zoerle, T., Lombardo, A., Colombo, A., Longhi, L., Zanier, E. R., Rampini, P., y Stocchetti, N. (2015). Intracranial Pressure After Subarachnoid Hemorrhage. *Critical Care Medicine*, 43(1), 168-176. doi:10.1097/ccm.0000000000000670
- Zwienenberg-Lee, M., Hartman, J., Rudisill, N., Madden, L. K., Smith, K., Eskridge, J., . . . Grp, B. S. (2008). Effect of Prophylactic Transluminal Balloon Angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher Grade III subarachnoid hemorrhage - Results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*, 39(6), 1759-1765. doi:10.1161/strokeaha.107.502666

ANEXOS

ANEXO I. ÍTEMS RECOGIDOS EN LA BASE DE DATOS

Tabla A1: Ítems recogidos en la tabla de “Datos generales”

Datos demográficos	Edad
	Sexo
Fechas	Inicio de síntomas
	Ingreso hospitalario
	Ingreso UCI
Factores de riesgo de HSA	HTA
	Tabaquismo
	Enolismo
	Dislipemia
	Uso de cocaína
	Enfermedades del colágeno
	Poliquistosis
	Historia familiar
	HSA previa
Estado clínico al ingreso	Escala Hunt y Hess
	GCS
	Escala WFNS
	APACHE II
Manifestaciones clínicas	Cefalea
	Náuseas-vómitos
	Sincope
	Focalidad neurológica
	Convulsiones
	Disminución de consciencia
Complicaciones sistémicas	Shock
	Uso de antihipertensivos endovenosos
	Alteraciones en ECG
	Elevación cTnl
	Ventilación mecánica >24h

	Edema agudo de pulmón
	Hiponatremia
	Diabetes insípida
	Neumonía asociada a ventilación mecánica
	Otras infecciones (no infección SNC)
Complicaciones neurológicas	Coma >24 horas
	Resangrado
	Hidrocefalia aguda
	DVE
	Hidrocefalia crónica
	Válvula ventrículo-peritoneal
	ICT
	Cirugía para evacuación de hematoma
	Hipertensión intracraneal
	Craniectomía descompresiva
	Hipotermia terapéutica
	Estatus epiléptico
	Infección del SNC
	Muerte encefálica
Tratamiento aneurisma	Si/no
Motivo para no tratar el aneurisma	Edad
	Estado clínico
	Exitus
	Características del aneurisma
	Tratamiento fallido
	Otros
Pronóstico neurológico	GOS al alta de UCI
	GOS al alta hospitalaria
	mRankin a los 6 meses
Exitus hospitalario	Fecha
Causa de la muerte	Sangrado inicial
	Resangrado
	Hipertensión intracraneal
	ICT
	Complicaciones del tratamiento
	No relacionada directamente con la HSA

Tabla A2: Datos tomados de los diferentes estudios radiológicos

TC CRANEAL	Fecha realización	
	Indicación estudio	Ingreso
		Postratamiento
		Control prealta
		Sospecha de ICT
		Complicaciones
		Otros
	Escala de Fisher	
	Complicaciones	Hematoma intraparenquimatoso
		Hemorragia intraventricular
		Edema cerebral
		Desvío de línea media>5mm
		Hidrocefalia
		Isquemia precoz
Hidrocefalia		
Complicaciones post-tratamiento	Isquemia	
	Resangrado	
Desarrollo de ICT	Localización	
	Correlación datos clínicos	
ANGIOTC	Fecha realización	
	Indicación estudio	Ingreso
		Previsto por protocolo
		Sospecha vasoespasmo
		Control vasoespasmo
		Otros
		Presencia de aneurisma
	Aneurisma co incidental	
	Localización aneurisma	
	Vasospasmo	Presencia
		Localización
Grado		
DSA	Fecha realización	
	Indicación	Diagnóstico aneurisma
		Tratamiento
		Diagnóstico + tratamiento
		Otros
	Presencia de aneurisma	
Aneurisma co incidental		

	Localización aneurisma	
	Vasospasmo	Presencia
		Localización
		Grado
TCP	Fecha realización	
	Indicación estudio	Ingreso
		Previsto por protocolo
		Control hipoperfusión
		Otros
	Estudio válido para su interpretación	Si/no
	Hipoperfusión	Si/no
		Localización
		Correlación con clínica

Tabla A3: Datos recogidos del DTC.

Fecha realización	
Indicación estudio	Basal
	Previsto por protocolo
	Sospecha vasoespasmo
	Control vasoespasmo
	Otro
Ventana sonográfica	Adecuada/no
Arterias insonadas	Velocidad media
	Índice de pulsatilidad
	Índice de Lindegaard (acm)

Tabla A4: Datos relativos al tratamiento del aneurisma

Fecha		
Tratamiento endovascular	WFNS pre y postratamiento	
	Complicaciones	Resangrado
		Malposición coil
		Vasoespasma
		Trombo-embolismo
		Infarto TC
		Complicaciones sistémicas
	Uso de técnicas especiales	Balón remodelado
		Stent
		Flow-diverter
		Cierre vascular
	Complicaciones de técnica especiales	
	Tratamiento endovascular de complicaciones embólicas	Farmacológico
		Trombectomía mecánica
	Uso de heparina intraprocedimiento	Si/no
	Resultado angiográfico	Fallido
		Incompleto
		Cuello permeable
		Completo (>90%)
Tratamiento quirúrgico	Indicación	Características aneurisma
		Fracaso tratamiento endovascular
		Cirugía urgente
		Otros
	WFNS pre y postratamiento	
	Complicaciones	Resangrado
		Clipaje arterial prolongado
		Hematoma post-cirugía
		Infarto post-cirugía
		Hipertensión intracraneal
		Cirugía de las complicaciones
	Resultado angiográfico	Fallido
		Parcial
		Completo

Tabla A5: Datos referidos a la terapia hiperdinámica

Duración	
Indicación	Datos clínicos
	Vasoespasma en doppler
	Vasoespasma en angioTC
	Hipoperfusión en TCP
	Vasoespasma en DSA
Aminas	Dosis
Resultados	TA Objetivo
	Mejoría clínica
	Mejoría vasospasmo
	Aparición infarto
Complicaciones	Hiponatremia
	Hipernatremia
	Diuresis > 6L/d
	EAP
	Otras

Tabla A6: Presencia de vasoespasma o isquemia de cualquier origen

Presencia vasoespasma	Doppler	
	AngioTC	
	DSA	
Presencia hipoperfusión TCP		
Isquemia no secundaria a ICT	Causa	Post-tratamiento
		Post-hematoma
		Ambos
		Otros
ICT	Datos clínicos	
	Datos radiológicos	
	Diagnóstico final	

ANEXO II. ESCALAS PARA LA VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL SANGRADO INICIAL**Tabla A7: Escala de coma de Glasgow (GCS)**

	Puntuación
OJOS ABIERTOS	
Esponáneamente	4
A órdenes	3
Al dolor	2
No respuesta	1
RESPUESTA MOTORA	
Obedece órdenes	6
Localiza dolor	5
Retira al dolor	4
Decortica	3
Descerebra	2
No responde	1
RESPUESTA VERBAL	
Orientado	5
Confuso	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
No responde	1

Escala de coma de Glasgow (GCS) (G. Teasdale y Jennett, 1974). Valora la profundidad del coma. Puntuación máxima 15 puntos y mínima 3 puntos. Las puntuaciones más bajas traducen coma más profundo.

Tabla A8: Escala de Hunt y Hess (HH)

Descripción	Puntuación
No roto	0
Asintomático o leve cefalea o leve rigidez de nuca	1
Parálisis de algún par craneal, moderada rigidez o moderada cefalea	2
Moderado déficit local, letargia o confusión	3
Estupor, moderada hemiparesia, rigidez de descerebración	4
Coma profundo, descerebración, moribundo	5

Escala de Hunt y Hess (HH) (Hunt y Hess, 1968): puntuaciones más altas implican peor estado clínico y peor pronóstico

Tabla A9: Escala de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirujanos (WFNSS)

Grado	Puntuación GCS	Déficit motor
I	15	Ausente
II	13-14	Ausente
III	13-14	Presente
IV	12-7	Ausente/presente
V	3-6	Ausente/presente

Escala WFNSS (G. M. Teasdale et al., 1988), que tiene en cuenta el nivel de consciencia medido por la GCS, y la presencia o ausencia de déficit motor asociado. A mayor grado, peor pronóstico.

Tabla A10: Escala de Fisher

Grado	Definición
I	Ausencia de sangre en el TC
II	Sangrado difuso, sin coágulos localizados y espesor < de 1 mm en cisternas verticales
III	Presencia de coágulos, espesor >1mm en cisternas verticales
IV	Presencia de sangrado intraventricular o intraparenquimatoso

Escala de Fisher (Fisher et al., 1980), diseñada para establecer una relación entre la cantidad de sangre en el TC y el riesgo de vasoespasmo. El grado III, es el que se relaciona con mayor riesgo de vasoespasmo.

Tabla A11: Cálculo de la puntuación de APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 – 64	3								
65 – 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica:					
				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos					

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

La escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) (Knaus, Draper, Wagner, y Zimmerman, 1985) publicada en 1985, se utiliza como marcador de la gravedad de la enfermedad en pacientes críticos. Tiene en cuenta parámetros fisiológicos, edad, escala GCS y presencia o no de enfermedad crónica grave. Mayores puntuaciones se acompañan de mayor mortalidad.

ANEXO III. ESCALAS PARA LA VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA

Tabla A12: Escala de pronóstico de Glasgow (GOS)

Descripción	Puntuación
Buena recuperación	5
Moderada incapacidad	4
Severa incapacidad	3
Vegetativo	2
Muerte	1

Escala de pronóstico de Glasgow (Jennett y Bond, 1975). Las puntuaciones más altas implican mejor situación clínica.

Tabla A13: Escala de Rankin modificada (mRankin)

Descripción	Puntuación
Asintomático	0
Sin incapacidad significativa. Síntomas y síntomas. Realiza actividades laborales y sociales	1
Discapacidad leve. Incapaz de realizar todas las actividades previa, pero atiende sus asuntos sin ayuda	2
Discapacidad moderada. Camina sin ayuda de otra persona. Precisa ayuda para algunas tareas. Necesidad de cuidador al menos 2 veces en semana	3
Discapacidad moderadamente grave. Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades. Precisa ayuda para caminar y para actividades básicas. Cuidador 1 vez/día	4
Discapacidad grave: encamado, incontinente. Atención constante	5
Exitus	6

Escala modificada de Rankin (Vanswieten, Koudstaal, Visser, Schouten, y Vangijn, 1988). Una mayor puntuación significa peor situación clínica

ANEXO IV. DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral

Comité Autonómico de Ética de la Investigación
de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 13/02/2014 el estudio:

Título: Utilidad del TAC de perfusión en el diagnóstico y manejo de la Isquemia Cerebral Tardia en pacientes con Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática

Promotor: María Pilar Posada González

Código de Registro CAEI de Galicia: 2014/044

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Vigo	María Pilar Posada González

En Santiago de Compostela, a 17 de febrero de 2014

La Secretaria

Paula M. López Vázquez